ROK III CZERWIEC – 1939 Nr 3 (15)

FARMACJA

DWUMIESIĘCZNIK

TREŚĆ NUMERU:

Str.

WSKAZÓWKI PRAKTYCZNE

ORGANOPREPARATYKA

TOKSYKOLOGIA

DZIAŁ TECHNICZNY

CHEMIA FARMACEUTYCZNA I ANALITYCZNA

Organiczne związki siarki w chemoterapii bakteryjnej. *M. René Fabre.* (La chimiothérapie bactérienne par les dérivés organiques soufrés). Journal de Pharmacie et de Chimie XXIX, 1939, nr 5—6, str. 210—222, 252—268.

Działanie antyseptyczne barwników zasadowych azowych typu chryzoidyny czyli 2 — 4-dwuaminoazobenzenu zostało po raz pierwszy zauważone przez Lockmana i Ulricha w 1913 r. Badacze niemieccy przypisując swoiste działanie bakteriobójcze grupie azowej kontynuowali dalej badania w tym kierunku. W lutym 1935 profesor Domagk przy współpracy chemików Mietzcha i Klarera pracując w laboratoriach I. G. Farbenindustrie stwierdzili wybitne działanie sulfoamidochryzoidyny w wypadku zakażenia streptokokowego myszy.

Otrzymywanie tego związku jest względnie proste; p-aminobenzenosulfoamid dwuazuje się. Związek dwuazowy sprzęga się z m-fenylenodwuaminą



otrzymując w ten sposób sulfoamidochryzoidynę czyli 4-sulfoamido — 2′ — 4′ — dwuaminoazobenzen.

Sulfoamidochryzoidyna czyli prontosil jest silnym barwnikiem, w roztworach alkoholowych albo acetonowych barwi się ciemno pomarańczowo - czerwono. Rozpuszcza się w olejach, w wodzie natomiast słabo w ilości 0.25%. W praktyce lekarskiej stosuje się prontosil doustnie, niekiedy w postaci zastrzyków. Rozpuszczalność związku zwiększa się po przeprowadzeniu go w obojętny chlorowodorek, sól ta jest jednakże zbytnio kwaśna i zastrzyki są bardzo bolesne.

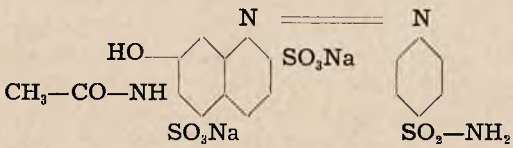
Dzięki swym właściwościom barwnikowym prontosil powoduje wyraźną pigmentację skóry, co jest niekorzystnym w stosowaniu leczniczym. Daje wybitne rezultaty przy leczeniu schorzeń streptokokowych. Współczynnik chemoterapeutyczny czyli stosunek dawki leczniczej do toksycznej wynosi ¼. Godnym uwagi jest, że sulfoamidochryzoidyna nie wykazuje in vitro działania bakteriobójczego antistreptokokowego; działa na organizm powodując zwiększenie fagocytozy. Działanie chemoterapeutyczne występuje we wszystkich wypadkach zakażeń streptokokowych jak np. róża, szkarlatyna, anginy septyczne. Według Klee i Römera dawka dla dorosłych wynosi 6 tabletek po 0.25 g

dziennie lub 10 do 20 cm^3 0.25% roztworu dożylnie, raz lub dwa razy dziennie. Niemowlętom daje się jedną pastylkę po 0.25 g dwa razy dziennie. Dobre wyniki otrzymuje się również stosując preparat w postaci maści przy oparzeliznach, karbunkułach, skórnych chorobach grzybkowych.

W czasie okresu badań nad sulfoamidochryzoidyną, kiedy posologia nie była dostatecznie znaną, doszło dzięki nadmiernej gorliwości lekarzy do szeregu mniej lub więcej nieszczęśliwych wypadków wywołanych raczej nadmiernym użyciem preparatu niż specjalną toksycznością. Oprócz wypadków wywołanych nadużyciem preparatu trafiają się wypadki nadmiernej wrażliwości indywidualnej trudnej do przewidzenia. Zaobserwowane objawy toksyczne są naogół nie ciężkie i ustają po przerwaniu podawania preparatu; są to zaburzenia w trawieniu lub nerwowe, sinica, zapalenia skóry, objawy spotykane i przy stosowaniu innych związków siarkowych, o których mowa później.

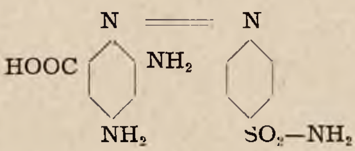
Dalsze wysiłki chemików i farmakodynamików szły w kierunku otrzymania związków o analogicznej budowie, więcej rozpuszczalnych, bezbarwnych, o osłabionej szkodliwości.

I tak wprowadzono P r o n t o s i l S, sól dwusodową pochodnej acetylo-



wej i sulfonowej związku azo-naftalenowego. Stosuje się w roztworze 2.5% parenteralnie.

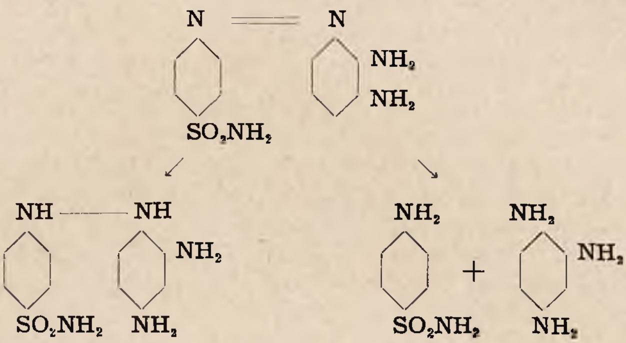
R u b i a z o l III jest kwasem 4'-sulfoamido-fenylo-azo-2-4-6-dwuaminobenzoesowym. Jest związkiem bezbarwnym i względnie rozpuszczalnym.



W dawce 2.5 mg zastrzyknięty myszce wykazuje działanie lecznicze i zapobiegawcze. O ile sulfoamidochryzoidyna w tej samej dawce w siódmym dniu doświadczenia powoduje u myszy śmiertelność do 62%, to w tych samych warunkach śmiertelność rubiazolu nie przekracza 40%.

Sulfoamidochryzoidyny wydzielają się w m o c z u częściowo bez rozkładu. Mocz ciemno-żółty odbarwia się kaolinem w środowisku kwaśnym. Rubiazol wyciąga się przy pomocy acetonu lub pyridyny; rozpuszczalniki te mieszające się z wodą i moczem wysala się przy pomocy siarczanu amonu. W wypadku rubiazolu dodaje się do moczu $^1/_5$ objętości pirydyny i dodaje później około 20% siarczanu amonu; pirydyna zabarwiona żółto-pomarańczowo i lekko uwodniona oddziela się rozpuszczając w sobie całość sulfoamidochryzoidyny. Roztwór pirydynowy zawiera także inne barwniki moczowe lecz zabarwienie rubiazolu jest charakterystyczne. Obecność rubiazolu można też potwierdzić w inny sposób; roztwór pirydynowy rozcieńcza się dwoma częściami wody, zakwasza się wyraźnie kwasem siarkowym $^1/_{20}$ poczym przez dodanie roztworu azotynu sodowego $^1/_{100}$ i sprzęgnięcie z β-naftolem lub dwumetylo-α-naftylaminą otrzymuje się zabarwienie czerwone.

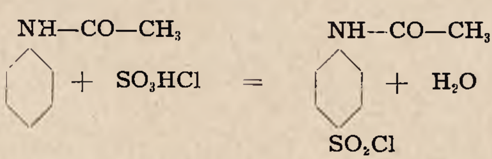
Sulfoamidochryzoidyna podana per os redukuje się częściowo do p - a m i n o b e n z e n o s u l f o a m i d u i t r ó j a m i n o b e n z e n u; zjawisko redukcji zależy od fermentacji jelitowej. Zastrzyknięta podskórnie wydziela z moczem związek redukujący płyn Fehlinga, s u l f o a m i d o - h y d r a z o - d i a m i n o b e n z e n. Oprócz tego można wyodrębnić także p-aminobenzenosulfoamid i trójaminobenzen.



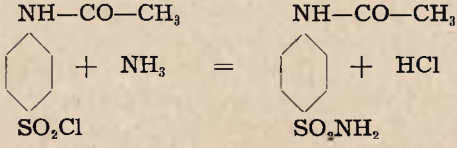
Sulfoamidochryzoidyna wstrzyknięta doskórnie uczula świnkę morską na następny zastrzyk; z produktów rozkładu p-aminobenzenosulfoamid jest pozbawiony właściwości uczulających podczas gdy 1—2—4 trójaminobenzen wykazuje je; świnka morska uczulona na trójaminobenzen jest uczuloną również na sulfoamidochryzoidynę. W związku z powyższymi faktami nasunęło się zagadnienie: w jaki sposób działają związki azowe, czy same przez się czy też za pomocą produktów rozpadu. Zagadnieniem tym zajmowali się w laboratorium profesora Fourneau badacze Tréfouel, Nitti i Bovet. W wyniku swych badań podali, iż działanie antistreptokokowe pochodnych chryzoidyny związane jest z obecnością jądra p-aminofenylosulfoamidowego; wszystkie ciała tej grupy rozpadają się w miejscu podwójnego wiązania dając z jednej strony p-aminofenylosulfoamid z drugiej strony związek aminowy o zmiennej budowie. Badaniu poddano 116 związków pokrewnych p-aminofenylosulfoamidu, związków izomerycznych, podstawionych, o grupie sulfoamidowej lub aminowej. Z tych tylko 26 związków bliskich pochodnych p-aminofenylosulfoamidu wykazuje mniej wyraźne działanie antistreptokokowe.

p - A m i n o f e n y l o s u l f o a m i d i p o c h o d n e. Zasada metody otrzymywania jest następującą;

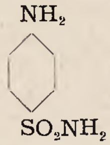
na acetanilid działa się sulfochlorohydryną



otrzymany sulfochlorek działaniem nadmiaru amoniaku przechodzi w sulfoamid



pod wpływem ługu lub kwasu solnego związek ten odszczepia grupę acetylową bez naruszenia grupy sulfoamidowej.



p-Aminofenylosulfoamid jest związkiem bezbarwnym względnie mało rozpuszczalnym w wodzie i serum, rozpuszczalnym w niektórych rozpuszczalnikach organicznych a zwłaszcza w dwuetylenoglykolu. Jest mniej szkodliwym, nie wywołuje objawów allergicznych. W handlu występuje pod rozmaitymi nazwami zastrzeżonymi; we Francji: Septoplix, Néo-coccyl, Lysococcine; po za granicami Francji: Prontosilum album, Prontylum, Septamid, Streptagol, Streptocide, Sulfanilamid, Therapol etc....

Działanie antistreptokokowe p-aminofenylosulfoamidu jest zapobiegawcze i lecznicze. Na podstawie licznych doświadczeń badaczy francuskich, angielskich i amerykańskich mechanizm działania przedstawia się następująco: p-aminofenylosulfoamid działa dopiero po upływie pewnego czasu, przechodząc, jak to często spotyka się u amin cyklicznych, przejściowo w pochodną hydroxylaminową, właściwy czynnik bakteriobójczy. Związek ten jest silnym utleniaczem hemoglobiny, przeprowadzając ją w methemoglobinę, przy czym sam przechodzi w aminę, która skolei przechodzi na nowo ten sam cykl reakcji. Mikroorganizmy pod wpływem toksycznego działania preparatu przestają się mnożyć i stają się łatwą zdobyczą dla fagocytów.

Wybitne działanie sulfoamidów przy leczeniu infekcji streptokokowych było podnietą do rozciągnięcia badań i na inne choroby bakteryjne; stwierdzono wyraźne działanie przeciwgonokokowe a chemoterapia rzeżączki zanotowała sukcesy nieznane dotychczas przy stosowaniu innych środków terapeutycznych.

Dla uzyskania należytych wyników podaje się dziennie 3 g preparatu w postaci pastylek. W ciągu pierwszych 24 lub 48 godzin wydzielina rozrzedza się, traci swe zabarwienie, ilość gonokoków zmniejsza się stopniowo, wreszcie znikają kiedy cewka moczowa przestaje wydzielać eksudat. Palazzoli i Bovet otrzymali 80% całkowitych wyleczeń w ciągu 6 do 18 dni. Urologowie przez kombinowanie powyższego postępowania z innymi zabiegami uzyskali skrócenie czasu choroby.

Rzeżączkę u kobiet, rzeżączkowe zapalenie sromu i pochwy, la vulvo-vaginite, również leczy się z powodzeniem. Natomiast reumatyzm gonokokowy nie reaguje na podawanie p-aminofenylosulfoamidu.

Wielu chorych widząc wybitne działanie preparatu, chcąc zmniejszyć czas choroby stosowało z własnej inicjatywy nadmierne dawki co spowodowało szereg wypadków.

Meningokoki są też wrażliwe na działanie p-aminofenylosulfoamidu. W ciągu pierwszych 18 godzin po zakażeniu można uchronić myszkę przeciw 1000000 dawek śmiertelnych.

Wyróżnia się podawanie preparatu drogą doustną i do rdzeniową. Według Hazard roztwór do zastrzyków do rdzeniowych przyrządza się rozpuszczając 8‰ p-aminofenylosulfoamidu i 5‰ chlorku sodowego. Roztwór przechowuje się najlepiej w atmosferze azotu lub bezwodnika węglowego po uprzedniej trzykrotnej tyndalizacji w 65°. W dniu przyrządzenia wystarcza sterylizacja 30′ w 100°. Doustnie podaje się 0.05 g na 1 kg wagi ciała czyli 3 g na osobnika 60 kg wagi a po tym co 6 godzin połowę dawki.

p-Aminofenylosulfoamid jest także aktywnym, aczkolwiek nie w tym stopniu co w powyżej opisanych wypadkach, wobec infekcji stafylokokowych, pneumokokowych i bakterii coli.

p-Aminofenylosulfoamid wydziela się z moczem bądź niezmieniony bądź pod postacią pochodnych sprzężonych, według niektórych autorów pochodnych acetylowych. Metoda oznaczania polega na otrzymaniu działaniem kwasu azotowego związku azowego, który sprzęga się z naftalem lub dwumetylo-α-naftylaminą przy czym powstaje mniej lub więcej czerwone zabarwienie. Oto metodyka Marshalla, zmodyfikowana przez Martina powszechnie stosowana w laboratoriach analitycznych.

Odczynniki: 50% kwas trójchlorooctowy lub n/10 HCl.

0.1% roztwór azotynu sodowego

0.05% roztwór saponiny — 0.50 g na 1 litr dwumetylo-α-naftyloamina $^1/_{250}$ — 2 cm^3 w mieszaninie równych części alkoholu 96^0 i acetonu — przechowuje się w żółtym szkle, najdłużej 3 miesiące

roztwór alkaliczny β-naftolu
β-naftolu = 5 g
NaOH ⅓ = 50 cm^3
wody ad 200 cm^3
przechowuje się 8 dni.

Oznaczanie w moczu: mocz zawiera często poważne ilości p-aminofenylosulfoamidu i dlatego koniecznym jest przed oznaczaniem rozcieńczyć mocz do $^1/_{20}$ lub $^1/_{50}$.

W probówce miesza się: 1 cm^3 rozcieńczonego moczu, 9 cm^3 wody dest., 1 cm^3 kwasu trójchlorooctowego lub 2 cm^3 n/10 HCl, 1 cm^3 roztworu azotynu świeżo przyrządzonego. Wstrząsa się, dodaje 5 cm^3 roztworu dwumetylo-α-naftylaminy lub alkalicznego roztworu naftolu, ponownie wstrząsa i po 10′ oznacza kolorymetrycznie.

Hydroliza moczu: część p-aminosulfamidu znajduje się w moczu w postaci sprzężonej; dla oznaczenia tej frakcji konieczną jest hydroliza. 1 cm^3 rozcieńczonego moczu zadaje się 2 cm^3 n/10 HCl i ogrzewa na łaźni wodnej. Rozcieńcza się i neutralizuje n/1 NaOH. Rozcieńczenie wynosi $^1/_{20}$ $^1/_{50}$ pierwotnej objętości moczu. Dalej oznacza się jak zwykle.

Oznaczanie w płynie mózgowo-rdzeniowym: stosuje się tę samą technikę co poprzednio. Nie potrzeba rozcieńczać płynu, gdyż zazwyczaj ilość p-aminofenylosulfoamidu nie przekracza w płynie mózgowordzeniowym 4 do 9 mg na 100 cm^3.

Oznaczanie we krwi: pobiera się dożylnie parę cm^3 krwi do probówki zawierającej kryształek szczawianu potasu.

Do probówki odmierza się 2 cm^3 krwi, 16 cm^3 roztworu saponiny, odstawia na 2 minuty, poczym dodaje ostrożnie kroplami 2 cm^3 roztworu kwasu trójchlorooctowego. Wstrząsa się, odstawia na 5 minut, sączy przez bibułę.

Do probówki odmierza się: 10 cm^3 przesączu idealnie klarownego, 1 cm^3 wody dest., 1 cm^3 roztworu azotynu, 5 cm^3 roztworu dwumetylo-α-naftyloaminy. Po 10′ oznacza się kolorymetrycznie.

Skala barwna: wszystkie oznaczania wykonuje się przez porównanie z barwną skalą, otrzymywaną jak poniżej: roztwór A, 20 mg na 100 cm^3 H_2O (ogrzewa się lekko dla rozpuszczenia, przechowuje w lodówce): roztwór B, poprzedni roztwór rozcieńcza się do $^1/_{20}$, otrzymując stężenie 1 mg na 100 cm^3.

Postępuje się jak przy oznaczaniu moczu uzupełniając objętość roztworu sulfoamidu do 10 cm^3 przed dodaniem odczynników.

Sulfoamid na 100 cm^3

0.5 cm^3 sol. B	+ 9.5 cm^3 H_2O	. . . . .	0.5 mg
1 „ „	+ 9 „ „	. . . . .	1
2 „ „	+ 8 „ „	. . . . .	2
3 „ „	+ 7 „ „	. . . . .	3
4 „ „	+ 6 „ „	. . . . .	4
6 „ „	+ 4 „ „	. . . . .	6
8 „ „	+ 2 „ „	. . . . .	8
10 „ „	+ 0 „ „	. . . . .	10

Skala barwna nie jest trwałą ponad 30 minut.

p-Aminofenylosulfoamid i sulfoamidochryzoidyna są adsorbowane przez węgiel, podczas gdy kaolin w środowisku kwaśnym zatrzymuje tylko sulfoamidochryzoidynę co pozwala na oddzielenie tych dwu składników.

Zabarwienie azowe jest przelotne i w niektórych stężeniach maskowane przez właściwe zabarwienie moczu. Według Fabre omijamy te niędogodności następująco: mocz po wywołaniu zabarwienia azowego zadaje się $^1/_5$ objętości moczu pirydiną i siarczanem amonu do nasycenia. Pirydyna oddziela się zabierając barwnik azowy, który obecnie jest trwały i nadaje się do oznaczania kolorymetrycznego. Barwniki moczu mało interferują z właściwym zabarwieniem i nie wpływają na odczyt.

Jakie rezultaty otrzymano przy stosowaniu powyższych metod? Poziom p-aminofenylosulfoamidu w moczu, krwi i płynie mózgowo - rdzeniowym jest wprost proporcjonalny do ilości preparatu podanego doustnie. Cyfry przeciętne wynoszą:

mocz	50 do 200 mg na 100 cm^3
krew	2 do 10 mg na 100 cm^3
płyn mózgowo - rdzeniowy	2 do 9 mg na 100 cm^3

p-Aminofenylosulfoamid lepiej absorbuje się podawany drogą doustną niż przez odbytnicę; drugą drogę stosuje się kiedy chory wymiotuje. Przy podaniu doustnym stężenie p-aminofenylosulfoamidu wzrasta szybko między pierwszym a drugim dniem, później wolniej; najwyższe stężenie dla danej dawki otrzymuje się dopiero po 3 dniach podawania preparatu. Chcąc otrzymać jak najszybciej wysokie stężenie sulfoamidu w płynie mózgowo - rdzeniowym stosuje się czasem zastrzyki wprost.

p-Aminofenylosulfoamid przenika gorzej do płynu mózgowo - rdzeniowego niż do krwi. Stężenie jego w płynie opon mózgowych; kiedy są zdrowe stężenie jest nieco niższe od stężenia we krwi, kiedy są schorzałe są mniej przepuszczalne dla p-aminofenylosulfoamidu.

Kwestia szkodliwości związków p-aminofenylosulfoamidowych była szeroko omawianą w literaturze w związku z licznymi wypadkami. Wypadki te często spowodowane były nadmiernym użyciem preparatu zwłaszcza w czasie kiedy reguły stosowania terapeutycznego nie były jeszcze definitywnie ustalone. Zaobserwowane wypadki są wspólne dla wszystkich aminopochodnych i zbliżone są do objawów znanych w toksykologii pod nazwą anilizmu. Objawy mogą występować bezpośrednio lub wcześnie po podaniu preparatu, co trafia się najczęściej, i jest objawem indywidualnej nietoleracji, inne później po dłuższym okresie leczenia.

Objawy bezpośrednie lub wczesne są liczne i wielorakie; pojawiają się specjalnie, kiedy dawki dzienne są wyższe od 3 — 4 g.

Najważniejszymi objawami toksycznymi pojawiającymi się bezpośrednio (po 12 do 36 godzinach) są: gorączka, obrzęk twarzy z rumieniem, łzawienie, nie-

moc, bóle głowy, zawroty głowy, senność, biegunka, wymioty, podrażnienie śluzówek dróg moczowych.

Objawy wczesne występują po 8 — 15 dniowym podawaniu leku, niektóre wymagają przerwy w leczeniu inne dozwalają na kontynuację leczenia.

Sinica jest zjawiskiem prawie stałym przy dłuższym lub nadmiernym podawaniu preparatu. Jest związana z występowaniem we krwi methemoglobiny. Methemoglobinę wykrywa się spektroskopowo; przy pomocy zwykłego spektroskopu można wykryć $^1/_{10}$ methemoglobiny w hemoglobinie.

Obok methemoglobiny krew może zawierać inny barwnik sulfohemoglobinę, powstającą przez związanie z hemoglobiną siarkowodoru powstającego z redukcji siarczanów lub organicznych związków siarki a więc także i pochodnych sulfoamidowych.

Niekiedy w moczu można wykryć hematoporfirynę, ostatni produkt przemiany barwnika krwi.

Do dalszych objawów należy zaliczyć rumień różyczkowaty pojawiający się między 7 a 11 dniem podawania preparatu oraz wyrzuty skórne pojawiające się na częściach ciała wystawionych na działanie światła; są to dość częste objawy fotosensibilizacji. Często obserwuje się objawy gorączkowe, wątrobowe, acidozę, zmianę przepuszczalności nerkowej co pociąga za sobą diurezę. Z powodu tego działania na nerki jest przeciwwskazanem prowadzenie kuracji złotowej, bizmutowej lub arsenowej w czasie podawania pochodnych sulfoamidowych. Należy wymienić też przejściowe i nie pozostawiające skutków wstrzymanie spermatogenezy.

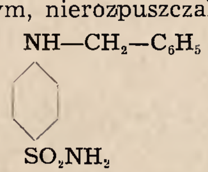
Wszystkie powyższe objawy są przejściowe i ustają po zaprzestaniu podawania preparatów.

Do trwalszych i poważniejszych zaburzeń należą agranulocytoza występująca u niektórych chorych. Koniecznym jest częste badanie krwi, gdyż wykrycie powyższych zmian leukocytów powoduje konieczność natychmiastowej i zupełnej przerwy w leczeniu. Z dalszych rzadziej trafiających się zaburzeń wymienić należy anemię, zaburzenia nerwowe i wzrokowe.

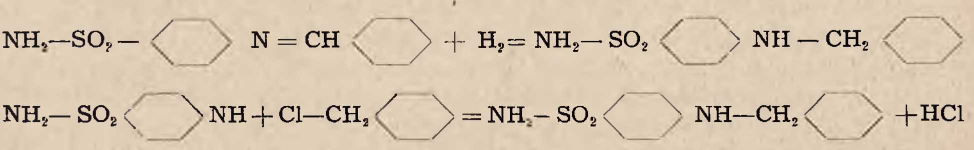
Kiedy p-aminofenylosulfoamid zaczęto stosować w terapii, firmy amerykańskie wypuściły preparat, elixir Massengil, gdzie rozpuszczalność związku zwiększono przez zastosowanie jako rozpuszczalnika dwuetylenoglykolu CH_2OH — CH_2—O—CH_2—CH_2OH. Szereg wypadków śmiertelnych spowodowanych toksycznością rozpuszczalnika spowodowało szybkie wycofanie preparatu z handlu.

Współczynnik chemoterapeutyczny p-aminofenylosulfoamidu wynosi $^1/_8$. Dalsze uwieńczone powodzeniem wysiłki skierowano w kierunku otrzymania innych pochodnych o jeszcze niższym współczynniku chemoterapeutycznym.

S e p t a z i n a czyli benzyloaminobenzenosulfoamid jest proszkiem białym, bez smaku i zapachu, obojętnym, nierozpuszczalnym w wodzie. Otrzymuje się

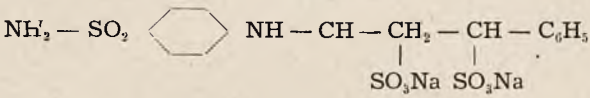


przez katalityczne uwodornienie w obecności niklu lub platyny z zasady Schiffa powstającej działaniem aldehydu benzoesowego na p-aminofenylosulfoamid, lub też działaniem chlorku benzylu na p-aminofenylosulfoamid.



Współczynnik chemoterapeutyczny wynosi poniżej $^1/_{40}$. Septazina działa przez wydzielanie w organizmie p-aminofenylosulfoamidu. Posiada działanie przeciwstreptokokowe i przeciw bakteriom coli. Dzięki małej toksyczności preparatu pacjenci znoszą dobrze dawki codzienne aż do 10 g. Dawka przeciętna wynosi 4 do 8 g dziennie. Nie zaobserwowano przy podawaniu żadnych zaburzeń trawiennych, wątrobowych ani nerkowych; zaobserwowano tylko nieliczne wypadki wyrzutów skórnych i zaburzeń we krwi.

Soluseptazina czyli p-(γ-fenolypropyloamino)-benzenosulfoamido-α-γ-dwusulfonian sodowy odróżnia się od septaziny swą rozpuszczalnością

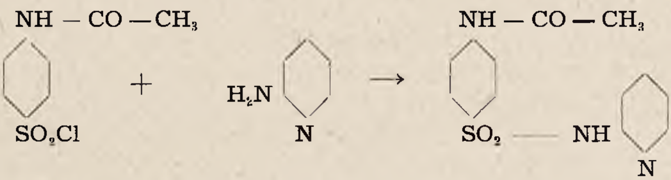


w wodzie. Jest to ciało białe, rozpuszczalne do 20% w wodzie dając roztwory bezbarwne, obojętne, dobrze znoszone przez organizm.

Otrzymuje się przyrządzając najpierw pochodną aldehydu cynamonowego: $NH_2—SO_2—C_6H_4—N = CH—CH = CH—C_6H_5$ a później przyłączając w miejscu podwójnych wiązań kwaśny siarczyn sodowy. Współczynnik chemoterapeutyczny wynosi od $^1/_{14}$ do $^1/_{19}$. Podaje się per os w tych samych dawkach co septazinę. Jest lekiem antistreptokokowym.

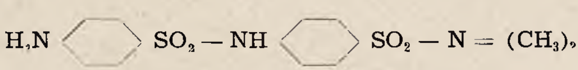
Przez wprowadzenie do p-aminofenylosulfoamidu rdzenia pirydynowego otrzymuje się związek o małej toksyczności, działający na pneumokoki i gonokoki; jest to α-(p-aminofenylosulfoamido)-pirydyna (Dagénan, 293 F).

Otrzymuje się działaniem sulfochlorku acetanilidu na α-aminopirydynę



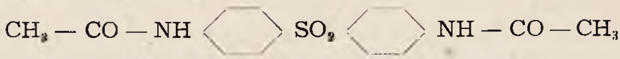
(powstaje działaniem sodoamidku na pirydynę). Jest to biały proszek, p.t. 192°, rozpuszczalny w wodzie w zwykłej temperaturze 1/1000. Jest środkiem bakteryjnym wielowaźnym; działa na streptokoki, meningokoki, stafylokoki, bakterie coli a specjalnie korzystnie na pneumokoki i gonokoki. Zaburzenia toksyczne trafiają się rzadko.

Związkiem pokrewnym jest uliron (D. B. 90) czyli 4-aminofenylosulfoamidofenylodwumetylosulfoamid:



Biały proszek, p.t. 194°, trudno rozpuszczalny w wodzie i alkoholu, rozpuszczalny w obecności słabych zasad jak węglan i dwuwęglan sodowy. Stosuje się przeciw stafylokokom, streptokokom, niektórym typom pneumokoków, gonokokom. Współczynnik chemoterapeutyczny wynosi $^1/_{20}$. Dawki terapeutyczne wynoszą 2 do 3 g dziennie po czym następuje stopniowa redukcja w miarę polepszania się stanu chorego. Powoduje także zaburzenia trawienne, krwi, gorączkę tylko przy nadmiernym i długotrwałym użyciu.

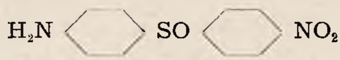
I n n e o r g a n i c z n e p o c h o d n e s i a r k o w e*). — Dzięki badaniom Buttle i Fourneau oraz ich współpracowników stwierdzono, iż niektóre pochodne siarkowe pozbawione grupy sulfoamidowej są także aktywne. Do nich należą s u l f o n y jak np. dwu-p-acetyloaminofenylo-sulfon (Rodilone — 1399 F):



Proszek biały, bez smaku, prawie nierozpuszczalny. Współczynnik chemoterapeutyczny bardzo niski, toksyczność prawie żadna, królik może znieść 2 g na kg wagi.

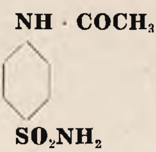
Działa przeciwstreptokokowo i przeciwpneumokokowo a także i przeciwrzeżączkowo. Podobnie jak pochodne septazinowe może wywołać zaburzenia we krwi (methemoglobinemię, agranulocytozę), natomiast objawy nietolerancji są wyjątkowe.

Z innych związków należy wymienić preparat 6.62 czyli 4 - n i t r o - 4'- a m i n o - d w u f e n y l o s u l f o t l e n e k o działaniu

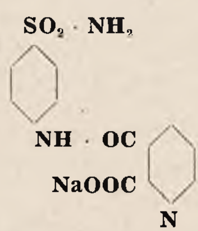


przeciwrzeżączkowym. Dawka lecznicza, nie przekraczająca 0.50 g dziennie, wynosi 1/100 dawki znoszonej. *T.*

***) Z polskich preparatów znajduje się od niedawna preparat p.n. Perseptan, który jest amidem kwasu acetylosulfanilowego. ($NH \cdot COCH_3 \cdot C_6H_4 \cdot SO_2NH_2$),**



jest ciałem krystalicznym o punkcie topnienia 219⁰ trudno rozpuszczalnym w zimnej wodzie, łatwo we wrzącej wodzie, alkoholu, acetonie, rozcieńczonych kwasach i zasadach. Do zastrzyków Perseptan jest produkowany jako nowa pochodna — t. j. sól sodowa kw. pirydyno-β-karbamido-4-benzeno-sulfamido-α-karbonowego



Ta postać Perseptanu jest łatwo rozpuszczalna w wodzie i w handlu znajduje się jako 15% roztwór wodny w ampułkach pod nazwą Perseptan solubile. Z dotychczasowych doświadczeń klinicznych Perseptan daje b. dobre wyniki w zakażeniach, wywołanych przez paciorkowce, a więc w róży, anginie, zapaleniu ucha środkowego, posocznicy paciorkowcowej itp., oraz w zakażeniach mieszanych płonicy, błonicy, miedniczek nerkowych, itp.

Dokładne badania nad toksycznością Perseptanu wykazały w doświadczeniach na zwierzętach znaczną rozpiętość między dawką leczniczą a dawką toksyczną.

Nawet wyższe dawki preparatu nie wykazują szkodliwego działania na ośrodki nerwowe, na pracę serca oraz na krążenie.

Ta minimalna toksyczność Perseptanu, w porównaniu z innymi pochodnymi sulfamidowymi zależy od związanej z drobiną sulfanilamidu grupy acetylowej.

(Przypisek referenta).

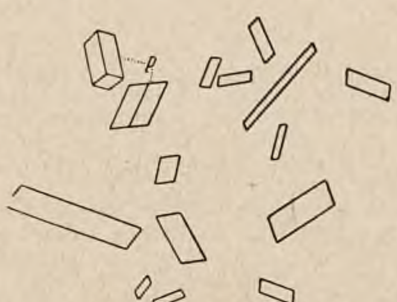
Mokrooznaczanie kw. salicylowego jako salicylanu srebrowego. *H. Jurány.* (Mikronachweis der Salicylsäure als Silbersalicylat). Mikrochemie vereinigt mit Mikrochimica Acta XXVI 314—318 (1939).

Celem wykazania kw. salicylowego w konserwach owocowych, mięsnych i rybnych opracowano wiele metod. Wszystkie one polegają na ekstrahowaniu kwasu salicylowego eterem, eterem naftowym lub chloroformem, odparowaniu wyciągu i wykazaniu kw. salicylowego przy pomocy fioletowego zabarwienia z $FeCl_3$ (*Jorissen, Millon*). Wg *Th. v. Fellenberga* i *St. Krause* można w ten sposób znaleźć 0,005 — 0,01 mg kw. salicylowego.

Czułość ta jest dla mikrometody nie wystarczająca. Wobec tego autor opracował sposób oznaczania kw. salicylowego jako soli srebrowej. Salicylan srebrowy wypada po dodaniu $AgNO_3$ do roztworu salicylanów Na, K lub NH_4. Osad, salicylan srebrowy $C_7H_5O_3Ag$ (obl. 43,9% Ag; znaleziono 44,1% Ag), badany pod mikroskopem składa się z obciętych ukośnych pryzmatów, które pod skrzyżowanymi nikolami cechują się intensywnymi barwami polaryzacyjnymi i ukośnym wygaszaniem światła, które zależnie od położenia kryształków następuje przy $+19^0$ lub $+71^0$. Z innych soli srebrowych kwasów organicznych, tylko winian srebrowy wygasza ukośnie; ma jednak inną formę kryształków. Kryształki mają kąt ostry o 78^0. Są to pryzmaty o rombowym przekroju;należą do systemu monoklinowego a:b:c; $\measuredangle \alpha = \measuredangle \gamma = R \quad \measuredangle \beta > R$ 1 SE 1SA (digyr).

Do ekstraktu eterowego mogą przejść oprócz kw. salicylowego, także kwasy benzeosowy, ftalowy i cynamonowy. Benzoesan srebrowy tworzy wązkie paski, na końcu ścięte pod kątem 40 — 50^0. Pod skrzyżowanymi nikolami następuje wyjaśnienie z światłem szarym, białym lub żółtym. Wygaszenie proste. Silne zabarwienie występuje w kierunku podłużnym. Rozpuszcza się częściowo w alkoholu. Sól srebrowa kw. cynamonowego tworzy białe kuleczki; sól srebrowa kw. ftalowego tworzy niewyraźne sferoidy. Obydwa te kwasy przeszkadzają w oznaczeniu kw. salicylowego.

Wykonanie badania. Kilka ziarenek pozostałości otrzymanej po odparowaniu wyciągu eterowego obserwuje się pod skrzyżowanymi nikolami. Kw. salicylowy tworzy igły, nieraz pryzmaty krzywo ścięte, z ukośnym wygaszeniem światła (45^0). Kw. benzoesowy tworzy płaskie, włókniste deszczułki; w świetle równolegle spolaryzowanym następuje słabe rozjaśnienie, wygasza światło prosto lecz słabo. Potem rozpuszczamy badaną pozostałość w najmniejszej ilości 10% amoniaku i dodajemy kroplę wody. Drucikiem platynowym dodajemy kroplę 3% wodnego roztworu $AgNO_3$. Nie powinien wypadać biały osad; AgOH rozpuszczamy parami NH_3. Po wyparowaniu wody obserwujemy pod skrzyżowanymi nikolami przy 50 krotnym powiększeniu.



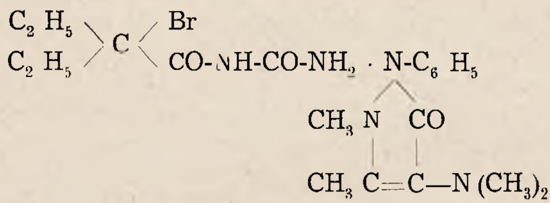
Salicylan srebrowy pow. 300 razy.

SEDALGAN

Klawe

Analgeticum, sedativum i łagodne antipyreticum

Pod względem chemicznym Sedalgan jest związkiem zespolonym dwuetylobromacetylomocznika-dwumetyloamidoantipiryny o wzorze:



Jako wskazania do stosowania Sedalganu należą: **wszelkie stany bólowe i spastyczne** (bóle stawów, bóle w okresie menstruacji, bóle mięśniowe, nerwobóle, bóle głowy, zębów itd., szczególnie zaś bóle w przebiegu chorób gorączkowych, gdzie wykorzystywane są również łagodne własności przeciwgorączkowe leku. Jako sedativum Sedalgan stosowany jest w stanach podniecenia psychicznego, lęku, neurastenii itd.)

Do odręcznej sprzedaży polecamy ekonomiczne opakowania:

tabl. po 0,5 — 100 sztuk — zł 14.— tabl. po 0,5 — 250 sztuk — zł 30.—

Zwracamy przy tym uwagę przede wszystkim na barwne kryształki salicylanu srebrowego. Po wyschnięciu preparatu rozpuszczamy $AgNO_3$ w alkoholu, a przy 200 — 300 krotnym powiększeniu można zmierzyć kąt kryształków (ostry kąt 78°) i kąty wygaszenia światła (+19 wzgl. +71°) kryształki mają wielkość 10 do 100 μ. Po zmierzeniu kątów jest wykazana obecność kw. salicylowego. W ten sposób można jeszcze znaleźć 0,4 γ kwasu salicylowego. Celem oddzielenia kw. salicylowego od innych zanieczyszczeń, można poddać go mikrosublimacji; zaczyna sublimować przy 60°, optimum przy 80 — 120° C. Przy zawartości większych ilości kw. benzoesowego obserwujemy przy świetle równolegle spolaryzowanym jasno szare wzgl. żółtawe długie blaszki z prostym wygaszeniem światła. Dla identyfikacji kw. benzoesowego użyć można mikrometody *C. van Zijpa* przy pomocy octanu miedzi lub jako benzoesan rtęciowy. Sól srebrową kw. benzoesowego można wymyć większą ilością alkoholu. Kw. cynamonowy i ftalowy przeszkadza reakcji. *Br.*

O oznaczaniu małych ilości arsenu. *W. Diemair i H. Fox.* (Erfahrungen über die Bestimmung kleiner Arsenmengen). Mikrochemia vereinigt mit Mikrochimica Acta XXVI 343—348 (1939).

Autorzy wypróbowali znane metody oznaczania małych ilości arsenu celem przystosowania ich dla badania win. Przy tym zwrócili głównie uwagę na to, żeby metoda badania była dość szybka i prosta. Chodziło także o ilościowe oznaczanie As. Ze znanych metod autorzy przebadali metody *J. Burkarda i W. Wullhorsta* oraz *J. Gangla i J. Vásquez-Sáncheza.* Mimo dość nie skomplikowanego sposobu oznaczania arsenu, autorzy nie zdołali jednak potwierdzić wyników *Gangla i Vásquez-Sáncheza.* Nawet przy użyciu czystych roztworów arszeniku otrzymywano metodą tych ostatnich tylko 70 — 90% dodanego arsenu.

TABLICA I.

Oznaczenie As w roztworach arszeniku.

Dośw.	lośc cynku	Ilość arsenu γ	Znaleziono As γ	Błąd	Znaleziono As w cieczy destylacyjn.	Ogólna ilość As rubryka 4 + 6
1	2	3	4	5	6	7
1	3,0	20	17,40	2,60	3,0	20,40
4	3,0	20	16,50	3,50	2,5	19,00
7	3,0	25	22,32	2,68	—	22,32
10	5,0	30	23,40	6,60	6,0	29,40
16	5,0	50	43,20	6,80	7,0	50,20

(Podaję tylko kilka doświadczeń). Potwierdza to badania *Diemaira* i *Waibla,* którzy już przedtem stwierdzili, że pewna ilość arsenu pozostaje w naczyniu destylacyjnym. Z doświadczeń tych wynika, że błędów należy szukać w nierównym ciśnieniu wodoru, w nie całkowitym wydzieleniu AsH_3 i w sposobie miareczkowania. Przez dodanie 2% roztworu chlorku platyny do cieczy, gdzie odbywa się reakcja, można uzyskać bardziej dokładne wyniki. Wodór przepuszczano 15 min.

Średni błąd wynosi 11%. Przy dalszym badaniu błędów, stwierdzono, że roztwór chlorku jodu, mimo najdokładniejszego przygotowania, oddaje małe ilości jodu do roztworu, które można oznaczać. Z tym jednak wchodzi niepew-

ność do metody, tak że nie można było uzyskać takich samych wyników w dwóch oznaczeniach wykonanych w dwóch różnych naczyniach.

TABLICA II. *Oznaczenie arsenu w czystych roztworach arszeniku.*

Dośw.	Użyta ilość cynku	Dane γ As	Znaleziona ilość As	Błąd As γ	Błąd %
1	3,0	5,0	5,58	+ 0,58	11,6
3	3,0	10,0	9,00	— 1,00	10,0
5	3,0	25,0	24,00	— 1,00	4,0
7	5,0	40,0	36,60	— 3,40	8,5
10	5,0	50,0	44,70	— 5,30	10,6

TABLICA III. *Miareczkowanie.*

Dośw.	Kolbka 1 zużywa ccmKJO_3	Kolbka 2 zużywa ccmKJO_3	Różnica ccmKJO_4	Odpowiada As w γ
1	0,12	0,19	0,07	4,2
3	0,12	0,19	0,07	5,2
5	0,16	0,09	0,07	4,2
6	0,06	0,16	0,10	6,0
7	0,08	0,17	0,09	5,4

Prawdopodobnie stężenie ClJ i 1/1000 KJO_3 są tak niedogodnie dobrane, że nawet błędy biuret wpływają na wyniki oznaczeń. Autorzy uprościli miareczkowanie w ten sposób, że w roztworze służącym do miareczkowania zbadali ilość jodu, a po tym w tym samym roztworze rozpuszczono lustro arsenowe. Do wystarczającej, dla rozpuszczenia arsenu, ilości chlorku jodu, dodano 1,1 ccm HCl (1 + 1), 1 cm^3 10% roztworu KCN. Po 15 minutach dodano kilka kropli CCl_4 i oznaczono jod. Jeżeli w tym roztworze rozpuścimy lustro arsenowe, wtedy wydziela się równoważna ilość jodu, którą możemy zmiareczkować. Reakcja która zachodzi między JCl a KCN w roztworze kwaśnym nie wpływa na rozpuszczalność As w cieczy. W ten sposób błędy zmniejszyły się do ~4,5%.

TABLICA IV.

Dośw.	Ilość użytego cynku	Dodana ilość As γ	Znaleziona ilość As γ	Błąd As w γ	Błąd w %
1	3,0	5,0	4,80	— 0,20	4,0
3	3,0	10,0	9,12	— 0,88	8,8
5	3,0	10,0	9,48	— 0,52	5,2
7	3,0	20,0	19,20	— 0,80	4,0
10	5,0	30,0	28,80	— 1,20	4,0
11	5,0	30,0	28,20	— 1,80	6,0
12	5,0	40,0	37,80	— 2,20	5,5

W końcu przeprowadzili autorzy badania nad winem do którego dodano na 1 litr 12 mg arsenu (1 cm^3 = 12 γ) w postaci arszeniku.

TABLICA V.

Oznaczenia arsenu w winie.

Dośw.	Ccm wina	Użyta ilość cynku	Znaleziona ilość arsenu w γ
1	1	5,0	11,40
2	1	5,0	11,70
3	1	5,0	11.40
4	2	5,0	21,48
5	2	5,0	23,40
6	2	5,0	24,60
7	2	5,0	24,00
8	3	5,0	36 60
9	3	5,0	36,00
10	3	5,0	36,30
11	3	5,0	37,20

Br.

O naukowych wydarzeniach i wynikach badań w roku 1938. *Konrad Schulze.* (Ueber fachwissenschaftliche Ereignisse und Forschungsergebnisse des Jahres 1938). Deutsche Apotheker Zeitung **54**, 77—79; 88—91; 10—123 (1939).

Autor stwierdza, że dotąd nie wydano w Niemczech rozporządzeń normujących dopuszczanie na rynek nowych specyfików leczniczych. W Ameryce wprowadzono taką ustawę w czerwcu 1938 r. Odtąd przy wypuszczeniu nowych specyfików są miarodajne przepisy art. 505, który podaje, że celem uzyskania zezwolenia na nowy specyfik należy wypełnić następujące warunki: 1) Podać dokładne badania, wskazujące, że nowy środek *nie* jest niebezpieczny dla zdrowia. 2) Podać spis produktów wyjściowych, które służą do wyrobu preparatu. 3) Podać dokładne dane co do składu chem. środka. 4) Dołączyć szczegółowy opis wyrobu, kontroli i pakowania preparatu. 5) Załączyć wzór specyfiku oraz wzory produktów wyjściowych. 6) Dodać wzór etykiety. Przepisy podają dalej dokładnie w jakich wypadkach można preparat nie dopuścić na rynek.

Autor jest zdania, że najpierw musi być w Niemczech stworzony cały aparat kontrolno-badawczy, co wymaga ogromnych wysiłków i pracy. Należy to wziąć pod uwagę, gdyż nie można przy tym szkodzić interesom przemysłu farmaceutycznego. W r. 1938 wypuszczono w Niemczech 450 nowych specyfików, a wywóz produktów farmaceutycznych wynosił około 25% eksportu przemysłu chemicznego. Autor omawia nowości, które interesują farmaceutów wg kolejności. A) Sterylizacja, B) Kuracja bułgarska, C) Środki chemoterapeutyczne, D) Zaraza pyskowo-raciczna u bydła, E) Insuliny o działaniu przedłużonym (depotowe), F) Hormony, witaminy i fermenty, G) Nowsze specyfiki o różnych działaniach, H) Środki obiegu krwi, I) Oznaczenie alkoholu we krwi, K) Chemia fizyczna.

A) Sterylizacja.

Sterylizację środków leczniczych, używanych hypodermatycznie przeprowadza się wg przepisów D. A. B. 6 z r. 1926. Od tego czasu zaszły różne zmiany, a głównie w latach 1930 — 1932 ogłosili liczni autorzy szereg prac, dotyczących wyjaławiania leków (*Konrich, Rapp, Sabalitschka, Budde, Dietzel, Schlemmer, Stich, Lühr* i in). Autorzy ci stwierdzają ogólnie, że najpewniejszym środkiem do sterylizacji, jest działanie sprężonej pary wodnej w autoklawie przy 120° C w przeciągu 10 minut. Sposobu tego należy używać wszędzie tam, gdzie lek nie podlega zmianie, rozkładowi wzgl. uszkodzeniu t.zn. jest ciałem termostabilnym. Wg *Schlemmera* i współpr. za trwały, należy uważać taki związek, który przy sterylizacji przy 120° C rozkłada się tylko 5%. Pięcioprocentowy rozkład jest dopuszczalny dlatego, że stężenia zwykłych leków nie przyrządzamy sposobem analitycznym, dalej że każdy człowiek reaguje w różnym stopniu na tak samo silną dawkę, a w końcu że doświadczenia farmakologiczne — przeprowadzone dla stwierdzenia dawki leku — mają dość dużą granicę błędu. Jedynym zarzutem przeciw twierdzeniu *Schlemmera* byłoby powstawanie przy sterylizacji ciał toksycznych. Jednak w praktyce tego nie stwierdzono. Przy przechowywaniu leków przez czas dłuższy, również mogą powstać zmiany, nie dające się łatwo skontrolować.

Sabalitschka w przeciwieństwie do *Lührа* i *Gutschmidta* wykazał, że zefirol na zimno nie zabija trwałych zarodników; natomiast przy zagotowaniu zarodniki giną. Nie znamy w ogóle żadnych związków chemicznych, któreby przy pewnym stężeniu w wodnym roztworze skutecznie niszczyły zarodniki pochodzące ze ziemi (Erdsporen), a równocześnie byłyby zupełnie nie szkodliwymi dla zdrowia ludzkiego. Gdzie sterylizacja przy 120° jest niemożliwa, należy dodać 0,1 — 0,2% zefirolu. Przy podwyższonej temp. (100° C) zabijają estry kwasu p-oksybenzoesowego (wg *Sabalitschki*) w 30 minutach nawet najtrwalsze zarodniki, a po tym na zimno nie dopuszczają do rozwijania się drobnoustrojów, które mogą dostać się przy otworzeniu naczynia. We wszystkich innych wypadkach należy wyjaławiać za pomocą sączenia przez szklane filtry wg *Venno Schwenke'go.*

Prof. *Kirschner* zwraca uwagę, że strzykawki należy wyjaławiać w stanie złożonym, gotowe do użytku, gdyż przy składaniu strzykawki, kolby z nakrywką i igły, można je bardzo łatwo zakazić.

B) Kuracja Bułgarska.

Jeszcze w r. 1917 opisał *v. Economo* chorobę, którą nazwał *Eucephalitis lethargica.* Jest to rodzaj grypy głowy, infekcyjne zapalenie mózgu. Jeżeli chorobę występującą w stanie ostrym nie wyleczymy, wtedy następuje stan, który nazywamy (od lekarza angielskiego *Parkinsona*) Parkinsonismem. Symptomy tej choroby są podobne do Paralysis agitans i objawiają się najpierw drganiem mięśni i przeszkodami w ruchu, które z czasem przechodzą w całkowite cherlactwo.

Leczenie tej choroby jest ważne z punktu widzenia zdrowotności, gdyż w r. 1936 chorowało w Niemczech na tę chorobę około 30.000 osób.

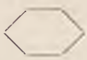
Skuteczny lek przeciw tej chorobie podał bułgarski handlarz ziół *Rajew* czy *Raeff;* środek składał się z 4 medykamentów, z których najważniejszym był wywar z korzenia Belladonny. Dużo pracy nad udoskonaleniem leku włożyli Włosi, gdyż królowa włoska, która sama studiowała medycynę, żywo interesowała się tym zagadnieniem. Później ogłosili prace badawcze z tej dziedziny Niemcy: *Kreisch* i *v. Witzleben* (1937 r.), którzy podali podobny sposób przyrządzania leku, jaki podali Włosi. *D. Völler* (1938) opisuje doświadczenie, jakie zdobył przy leczeniu 173 pacjentów i stwierdza, że skuteczność bułgarsko-

włoskiej metody polega na użyciu wyciągu z całkowitego korzenia rośliny Atropa Belladonna, który działa zupełnie inaczej, niż czysty alkaloid. Według bułgarskiej recepty wyciąg przyrządza się na białym winie, teraz (*Antolini* — *Frugoni*) sporządza się wyciągi wodne. Wyciąg taki jest bardzo czynny i nie wykazuje działań ubocznych, jakie posiada oryginalny lek bułgarski. Przy kuracji należy również zwrócić uwagę na środki psychoterapeutyczne, gdyż jak wiadomo encephalitycy popadają często w depresje duchowe. Prócz diety wegetariańskiej, trzeba stosować umiarkowany ruch, masaże i gimnastykę. Według teraźniejszych doświadczeń można encephalis w dużym stopniu wyleczyć.

C. *Środki chemoterapeutyczne.*

Wprowadzenie sulfamidu (amidu kwasu sulfanilowego) do lecznictwa wskazało zupełnie inne drogi w leczeniu gonorrhöe i zadziwiającą jest szybkość, z jaką preparat przyjął się w lecznictwie.

Euler zwraca jednak uwagę, że sulfamidy nie są bynajmniej preparatami nie szkodliwymi, bo przy ich użyciu występują nieraz porażenia nerwów peripherycznych. Dlatego nie należy u kobiet stosować większych dawek jak 15,0 — 25,0, gdyż wyższe dawki mogą być groźne dla zdrowia, a wyników zupełnie nie poprawiają. *Jacob* podaje, że w 50% wypadkach gonokokki po 4 dniach znikały zupełnie. W 20% występowały reakcje uboczne, tak że leczenie wymaga nadzoru i nie należy go stosować samodzielnie. Dlatego też sulfamidy wydaje się tylko na przepis lekarza. *Spiethoff* wykazał w swoim odczycie, że poboczne reakcje występujące przy kuracjach sulfamidowych, nie są zupełnie gorsze ani groźniejsze od tych, jakie zauważono w początkach stosowania salvarsanu przeciw luesowi. Nie było to jednak powodem do zarzucenia salvarsanu. Tym bardziej, że uboczne działania przy stosowaniu sulfamidów można w dużej mierze zatamować podając równocześnie witaminę C, preparaty wątrobiane, cukier gronowy. *Brill* podaje, że u kobiet następuje wyleczenie zwykle po trzech dniach i to w 50% wypadków przy podaniu 15,0 preparatu. Farmakologiczne badania *Engelhardta* i *Birkenmaiera* wykazały u gołębi porażenia — po podaniu związków sulfamidowych — zwłaszcza przy ciężkiej pracy mięśni (obracalny bęben). Autorzy doszli do wniosku, że wypadki porażeń występujące u ludzi są skutkiem przepracowania i że przy kuracji sulfamidami należy stosować bezwzględnie spokój.

Celem zmniejszenia szkodliwości sulfamidu, wprowadzono inne ich pochodne. Zbadano, że organizm wydziela sulfamid w postaci związku acetylowego ($CH_3CO \cdot NH$  SO_2NH_2), który jest nieczynny. Wprowadzono więc resztę acetylową w innym miejscu drobiny, otrzymując amid 4-aminobenzolsulfooctowy H_2N  $-SO_2NH \cdot COCH_3$. Preparat ten znosi organizm zupełnie dobrze i stosuje się go przy ostrej i przewlekłej gonorrhöe. Widzimy z tego, że leczenie gonorrhöe odbywa się teraz prawie wyłącznie wewnętrznie a nie lokalnie.

Ten sposób leczenia wewnętrznego odgrywa jeszcze ważniejszą rolę przy zakażeniu dróg moczowych Bacterium koli, który jest b. mało wrażliwy na zabiegi miejscowe. W r. 1935 przeprowadzono w Anglii i Ameryce skuteczne leczenie tych zakażeń kwasem migdałowym. W r. 1937 prace ogłoszone przez *Schmucka* i *Kunstmanna* podają dobre wyniki terapii solami amonową i wapniową kw. migdałowego z 10% dodatkiem chlorku amonowego, jako środka zakwaszającego mocz.

Kwas migdałowy (*wolny*) zabija bakterie, działa więc tylko w środowisku kwaśnym. Sam wolny kwas działa jednak drażniąco na żołądek i musi być

stosowany tylko w postaci soli. Do zakwaszania moczu używamy chlorku amonowego, NH_4Cl, którego jon amonowy NH_4 służy częściowo w wątrobie do wytwarzania mocznika, a reszta kwasowa Cl wydziela się z moczem. Mocz musi mieć pH 5.4 do 5,0. Do preparatów dodawane są barwne papierki nasycone wskaźnikiem (indykatorem), celem stwierdzenia reakcji moczu. Według *Kunstmanna* organizm znosi lepiej sól amonową, aniżeli wapniową. Do zastrzyków można użyć soli sodowej kwasu migdałowego w kombinacji z sześciometylenotetraminą. Jako środek dezynfekcyjny jamy ustnej, gardła i limfatycznego pierścienia przełyku okazał się b. dobrym i skutecznym surfen, chlorowodorek bis-2-metylo 4-aminochinoloylo 6-karbamidu.

D) Pryszczyca.

Choroba ta powoduje bardzo duże straty w gospodarstwie mlecznym i tłuszczowym. Ażeby zrozumieć dobrze zasady zwalczania tej choroby, przejdziemy krótko wyniki badań osiągnięte na polu leczenia sposobem powolnego wchłaniania leku (sposobem depotowym) (*Mehler* 1937). *Campbell* wypróbował w r. 1923 użycie insuliny z dodatkiem środka opóźniającego resorbcję. Taka kombinacja miała na celu umożliwienie jednorazowego zastrzyknięcia dawki insuliny (Depot) potrzebnej diabetykowi na jeden dzień, po czym organizm pobiera sam potrzebne mu ilości. Jako środki, opóźniające resorbcję, użyto różnych ciał. Specjalnie dobre wyniki osiągnięto na polu surowic. Z powodu zwiększających się zachorowań dyfterytycznych w Niemczech, kończących się często śmiertelnie, wydano rozporządzenie (1937) o przymusowych 2—3 szczepieniach ochronnych. Wobec konieczności stosowania dużej ilości surowicy, było w tym wypadku bardzo pożądanym zastosowanie sposobu powolnego wchłaniania leku (depotowego). Po dłuższych badaniach i próbach udała się adsorbcja formoltoksoidów na wodorotlenku glinowym, który zastrzykiwano w postaci niezwykle drobnej jałowej zawiesiny. Po zastrzyku następuje uodpornienie po 3 tygodniach i trwa przez kilka miesięcy, a według niektórych autorów amerykańskich nawet przez całe życie.

Z wynikiem tych badań stoją w pewnym związku badania na polu terapii surowiczej przeciw zarazie pyskowej i racicznej bydła. Jak wiadomo, pierwszy *Emil v. Behring* wykazał, że krew zwierząt uodpornionych posiada silne zdolności neutralizowania trucizn, wydzielanych przez zarazki chorobotwórcze. Krew takich zwierząt zastrzyknięta choremu zwierzęciu działa leczniczo, a u zdrowego zapobiegawczo. Okoliczność ta stała się bodźcem do wyrobu surowic leczniczych przeciw chorobom infekcyjnym, do których należy też zaraza pyskowa i raciczna, którą wywołuje bliżej nieznany wirus. Wirusami nazywamy wg *Wurma* cały szereg zarazków chorobowych, które wykazujemy technicznie tymi samymi sposobami. Porównanie różnych wielkości zarazków jest bardzo ciekawe.

Czerwone ciałka krwi (średnio)		7500	milimikronów	
Bakcyle tyfusowe (długość)		4000	„	
Staphylococcus		800	„	
Rickettsien		300	„	
Bakcyl Psittakose	Wirusy	250	„	
Vakcine (ospa)	Wirusy	175	„	Koloidy
Influenza	Wirusy	100	„	Koloidy
Porażenie dziecięce	Wirusy	10	„	Koloidy
Zarazek pyskowo-raciczny	Wirusy	10	„	Koloidy
Drobina haemocyaninowa (białko)		25	„	Koloidy
Albumina surowicza		5	„	

Celem ochrony zwierząt przed zarazą pryszczycy zastrzykiwano do r. 1938 krew wyzdrowiałych zwierząt. Uodpornienie trwało jednak tylko kilka tygodni. W roku ubiegłym odkryli *Waldmann* i *Köbe* (wyspa Riems) sposób

przyrządzenia surowicy, która uodparnia zwierzęta na rok. Nie jest to surowica ze zwierząt-ozdrowieńców, lecz lek sporządzony z wirusa zarazy pyskowo-racicznej w ten sposób, że złośliwość (Virulenz) wirusa została osłabiona. Po zastrzyku należy zwierzę oszczędzać i chronić przed niepogodą.

W innych państwach celem wytępienia zarazy postępują bardzo rygorystycznie. Np. w Danii wybijają natychmiast wszystkie podejrzane sztuki. Szwecja zrobiła z Danią umowę, na podstawie której częściowo pokrywa szkody wynikłe z zabicia zwierząt (rocznie wydaje 1 milion koron szwedzkich), bo stwierdzono, że pryszczyca przychodzi do Szwecji zawsze tylko z Danii.

Wyżej wspomniany lek do szczepień nie chroni zwierząt przed zarażeniem. Zaraza ta przenosi się także w rzadkich wypadkach na ludzi (*v. Ostertag*) przez mleko nie gotowane (ser, masło); zarazić można się przy zabijaniu chorych zwierząt i przy ich karmieniu. Podczas zarazy nie należy spożywać mleka surowego, tylko po dłuższym gotowaniu.

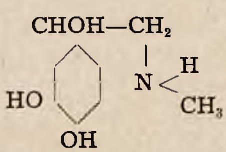
E. Inonliny, które wchłaniają się powoli (Depotinsuline).

Autor podaje, że na początku przy wprowadzaniu insulin wchłaniających się powoli, zrobiono z nimi przykre doświadczenia, zanim zdołano otrzymać preparaty dobre. Ogólnie znane są insuliny protaminowo-cynkowe, gdzie protamina przedłuża wchłanianie insuliny przez organizm, bo tworzy z nią trudno rozp. związek. W jednej insulinie ciałem, które przeszkadza wchłanianiu się, jest wyciąg z tylnego płata przysadki mózgowej. Nie dawno pojawił się na rynku preparat, zawierający surfen oraz magnez (surfen 0,075 mg/cm^3) jako dodatek hamujący; powstaje wtedy z insuliną kompleks, który trudno rozpuszcza się w wodzie. Zastrzyk odbywa się podskórnie i dawkę można w stosunku do zwykłej insuliny zmniejszyć o 30%. Po tym zastrzyku nie można odrazu podawać dużo węglowodanów, bo działanie występuje powoli. *Umber, Störing* i *Fölmer* znaleźli, że insulina z surfenem i magnezem jest tak samo dobra, jak inne insuliny o działaniu przedłużającym, np. insulina protaminowo-cynkowa. *Umber* podkreśla, że użycie surfenu jest odpowiedniejsze aniżeli protaminy. Wyrób insuliny protaminowej jest paradoksem, gdyż najpierw oczyszczamy insulinę możliwie najdokładniej od obcego białka, a po tym dodajemy protaminę, tj. białko obce. Zwykłej insuliny nie można mieszać z tymi nowymi preparatami, bo przez zmieszanie następuje zamiana chlorowodorku insuliny w wolną zasadę, a przez to otrzymujemy nie dające się przewidzieć wahania w działaniu.

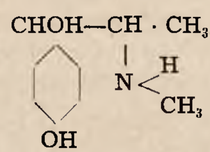
Przy tych nowych insulinach, zauważono nieraz wystąpienie miejscowych podrażnień, nie zauważono jednak alergicznych ubocznych działań. Przez wprowadzenie insulin depotowych poszliśmy znacznie naprzód w terapii insulinowej, gdyż chory na diabetes nie potrzebuje więcej jak 2 zastrzyk' dziennie.

F) Środki obiegu krwi.

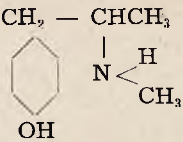
W roku poprzednim omówił autor dwa nowe preparaty, pochodne adrenaliny, suprifen i weritol, które należą do środków naczyniowych. Przez kontrakcję obwodowych naczyń krwionośnych spowodują one podniesienie ciśnienia krwi. Wzory chemiczne wskazują na bliskie pokrewieństwo tych związków:



adrenalina
Dwuoksyfenylo-etanol-metylamina

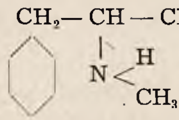


Suprifen
Oksyfenylo-metylaminopropanol



weritol
Oksyfenylo-metylaminopropan

Do tych połączeń doszła jeszcze perwitina.

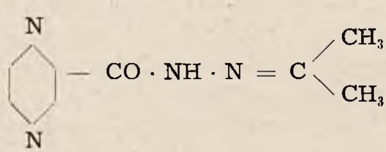


perwitina
1 fenylo 2-metylaminopropan

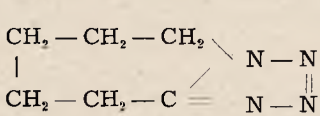
To ostatnie połączenie ma w małych dawkach zwiększać skupienie, ułatwiać zebranie myśli i wytwarzać subjektywne poczucie zadowolenia.

Drugą grupę środków obiegu krwi obejmują preparaty, które działają na centralny system nerwowy (kora dużego mózgu, centr oddechowy, centr wazomotoryczny). Należą tutaj pochodne amidu kwasu nikotynowego (kw. β-pirydynokarbonowego), w którym wodory zastąpiono grupami etylowymi.

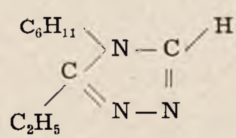
Dwuetyloamid kw. β-pirydynokarbonowego działa b. dobrze jako analepticum i wg *Thielego* nie wywołuje żadnych szkodliwych objawów nawet przy częstym użyciu. Przy zmianach w adrenalinie nie zdołano otrzymać związku o większej czynności, wobec tego zaczęto kombinować środki czysto naczyniowe z środkami z działaniem centralnym. Pojawiła się kombinacja ephetoniny (ephedryny) z hydrazydem izopropylidenowym kw. pyrazynokarbonowego:



Ciało to działa centralnie na oddech i ma wpływać na wydajność pracy serca. Nowy środek azoman jest ciekawy tym, że w nim mamy przejście od tetrazolu (pięciopierścień z 4 atomami azotu), ciała czynnego kardiazolu do triazolu (pięciopierścień z 3 atomami azotu).



Kardiazol
Pentametyleno-tetrazol



Azoman
Etylo-cykloheksylotriazol

Ta pochodna triazolowa ma działać niezwykle szybko, nawet przy zastrzyku podskórnym. Jest to ważne w wypadkach, gdzie przy nagłym kollaps zastrzyk dożylny jest trudny do przeprowadzenia.

I. Oznaczenie alkoholu we krwi.

W rozporządzeniu niem. ministerstwa spraw wewn. (1936) oznaczono dokładnie przy jakiej ilości alkoholu, znalezionej we krwi, należy uważać że dany

osobnik jest pijany. Jest to niezwykle ważnym ze względu na wypadki przy silnym wzroście motoryzacji kraju. Metody dla ilościowego oznaczenia alkoholu we krwi są ogólnie znane. Jednak doświadczenie wykazuje, że znalezione rezultaty należy oceniać bardzo ostrożnie, gdyż nie wszystko oznaczone metodą oksydometryczną lub interferometryczną jako alkohol, jest rzeczywiście alkoholem. Niektóre ciała występujące patologicznie we krwi mogą reagować podobnie jak alkohol. Znakomity praktyk w tej dziedzinie *Hinsberg* wykazał, że krew normalna zawiera alkohol, którego ilość po spożyciu owoców wzrasta do 0,45‰ i pochodzi z przemiany węglowodanowej. Znanym jest też fakt, że u diabetyków zawodzą zwykłe metody oznaczania alkoholu we krwi. Według *Hinsberga* lepiej nadaje się metoda *Friedemanna* i *Klassa,* aniżeli znana metoda *Widmarka. Kratz* i *Plamböck* idą jeszcze dalej i stanowczo odradzają wydawać opinię badania na podstawie wyników metody *Widmarka,* lecz zalecają przeprowadzenia badań kontrolnych wg *Liebesny'ego* w modyfikacji *Heiduschka-Steulmanna.*

Co do stosunku, jaki istnieje pomiędzy znalezioną ilością alkoholu we krwi, a pewnością kierowania samochodem, panują między autorami duże rozbieżności. Na podstawie prac licznych autorów można wyciągnąć wniosek, że *nie* można z absolutną bezwzględnością twierdzić, że ktoś z X‰ alkoholu we krwi jest nie zdolny do prowadzenia samochodu. Wg najnowszych badań na politechnice w Dreznie stwierdzono że 0,5‰ alkoholu we krwi — który występuje po wypiciu ½ flaszki wina — spowodowało u połowy badanych niepewność w prowadzeniu samochodu. W Niemczech odbierają prawo jazdy przy stwierdzonej 1,5‰ ilości alkoholu we krwi, w Norwegii już przy 0,5‰.

Wprowadzenie oznaczania ilości alkoholu we krwi jest b. dobrym środkiem walki z opilstwem szoferów, jednak badania muszą być wykonane przez chemika z dużą praktyką, a inne okoliczności sprawdzone przez lekarza specjalizowanego w tej dziedzinie.

Ciekawym w końcu jest fakt, podany przez *Gutschmidta,* że nie mamy dotąd żadnego środka który by skutecznie zmniejszał stan oszołomienia, wywołanego alkoholem. Ani kawa ani owoce lub inne środki lecznicze (chinina, piramidon) nie wpływają na zawartość alkoholu we krwi. Do tego samego wniosku dochodzi też *Elbel.* Ciekawym jest też fakt, że wypalenie jednego papierosa zaznacza się wzrostem ‰ alkoholu we krwi.

K. *Chemia fizyczna.*

W końcu należy jeszcze wspomnieć o mikroskopie elektronowym, który odkrywa duże perspektywy dla przyrodników. Pierwsze próby przeprowadził w tym kierunku *Ruska* w r. 1932 i stworzył t.zw. nadmikroskop. Zwykły mikroskop używa światła dziennego lub sztucznego. Najczulsze aparaty dają powiększenie 2000 krotne t.zn. można przy ich pomocy wykryć objekty o średnicy $^1/_{6000}$ mm, przy czym ich pozorna wielkość wynosi 0,3 mm. Dalej nie możemy pójść z powiększeniem, gdyż mikroskop jest w stanie oddzielić przedmioty o wielkości co najmniej ½ fali użytego światła. Logicznie idąc dalej, można w mikroskopie przy użyciu światła po za fiołkowego, krótkofalowego, rozróżnić przedmioty o wielkości $^1/_{10000}$ mm. Naturalnie obraz można utrwalić tylko przy pomocy fotografii.

Jeden krok naprzód tworzy *ultramikroskop Siedentopffa* i *Zsigmondy'ego.* Nie daje on obrazu przedmiotu, lecz przy silnym bocznym naświetleniu wykazuje drobne cząsteczki, załamujące światło. Daje to wrażenie, że cząstki te same wysyłają światło. Można nim wykazać przedmioty o wielkości $^6/_{1000000}$ mm; dla tego używamy go przy badaniach koloidów.

Nadmikroskop. Zasadniczo nowym jest użycie jako źródła światła promieni elektronowych, u których długość fali wynosi 1/miliardową mm. Praktycznie można nim osiągnąć 30000 krotne powiększenie przedmiotu. Przy tym trzeba było przezwyciężyć ogromne trudności. Jak wiadomo powstają promienie elektronowe w próżni 1/milionowej ciśnienia atmosferycznego. Trzeba było zbudować urządzenie umożliwiające wprowadzenie badanego objektu i kliszy fotograficznej, bez zepsucia wysokiej próżni. Zrobiono to przy pomocy kranów szklanych z otworami, przez które wprowadzono objekt i kliszę w postaci patronu. Czas wprowadzenia objektu wynosi 1 min., kliszy 2 minuty. Można też, podobnie jak w aparacie Roentgenowskim, uwidocznić obraz na ekranie świecącym. Załamanie i zbieranie promieni elektronowych odbywa się przy pomocy szpulek magnetycznych. Zamiast soczewek mikroskopu, mamy zakończenia biegunów magnesów, które wywołują pole siły i kierują odpowiednio elektrony. Soczewki elektronowe, różnią się od zwykłych soczewek szklanych tym, że ich ogniska są zmienne i zależne od napięcia prądu z którym wysyłane są elektrony oraz od siły pola magnetycznego. Dogodnym jest tutaj to, że ostrość obrazu nastawiamy zmieniając napięcie prądu.

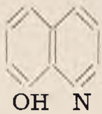
Największe trudności sprawia utrzymanie stałego napięcia, które dla rurek katodowych wynosi 100000 Volt, gdyż od napięcia zależy ostrość obrazu. W mikroskopie produkcji *Siemens-Halske* są te wszystkie trudności opanowane. Aparat posiada długości 1½ metra. Elektrony wytwarza żarząca się katoda przy pomocy napięcia 80000 — 100000 Volt. Promienie idą przez bieguny magnesów na objekt. Trudność otrzymania odpowiednio grubego szkiełka dla objektu rozwiązano w ten sposób, że wytworzono, wkraplając do wody roztwór kolodium w octanie amylowym, błonki o grubości $^1/_{100000}$ mm. Bakterie na tej błonie nie giną i mogą być prześwietlone promieniami elektronowymi.

Mikroskop ten odegra z pewnością dużą rolę przy badaniu naszego mikrokosmosu, głównie wirusów. Znaczenia aparatu w chemii, medycynie nie da się teraz przewidzieć. *Br.*

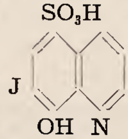
O ultrachromatograficznym wykazaniu 8-Oksychinoliny (chinozolu) w farmaceutycznych preparatach. *Dr. phil. Walter Hoffmann.* (Ueber den ultrachromatographischen Nachweis des 8-Oxychinolins (Chinosol) in pharmazeutischen Zubereitungen). Deutsche Apotheker Zeitung *54*, 185—187 (1939.

W pewnym wypadku dla celów sądowych, należało zanalizować kapsle, używane w weterynarii, w przypadkach nie odchodzenia placenty przy rodach. Kapsle te, obok dużej ilości węgla, zawierały Pyoctanin. coerul., która wobec intensywnego fioletowo-niebieskiego zabarwienia przeszkadza w dalszych badaniach. Z tego powodu użył autor chromatograficznej analizy adsorpcyjnej. której użyli skutecznie w analizie farmaceutycznej *Valentin, Valentin* i *Franck. Franck, Merz* i *Franck.* Alkoholowy wyciąg z kapsli chromatografował autor na Al_2O_3 puriss. i wywoływał alkoholem. Tlenek glinowy adsorbuje pyoctaninę bardzo słabo, tak że przy wywoływaniu alkoholem przechodzi głównie do filtratu. Słupek Al_2O_3 jest u góry bardzo słabo żółtawo zabarwiony. Przy naświetleniu analityczną lampą kwarcową górna warstwa fluoryzuje intensywnie zielono-żółto. Z chlorkiem żelaza zabarwia się zielono i to zabarwienie znika po zwilżeniu kwasem solnym. W górnej warstwie chromatogramu zbiera się 8-oksychinolina (chinosol). Daje się ona adsorbować na Al_2O_3 i jest tak silnie związana, że nie daje się wymyć alkoholem i tworzy górną warstwę słupka chromatogramu.

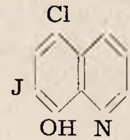
Autor zbadał inne środki dezynfekcyjne i antyseptyczne i znalazł, że tylko pochodne 8-oksychinoliny zachowują się podobnie i zostają zaadsorbowane



Chinosol
8-oksychinolina



Jatren
Kwas 7-jodo-8-oksychinolino-5-sulfonowy
$+ NaHCO_3$



Vioform
5-Chloro-7-jodo-8-oksychinolina

na górze chromatogramu. Z innych substancyj fluoresceina zachowuje się analogicznie i adsorbuje się z roztworu Al_2O_3 na górze chromatogramu; przeszkadza ona w wykazaniu 8-oksychinoliny wzgl. jej pochodnych. Celem oddzielenia fluoresceiny (pozytywna próba wg *Beilsteina*), lub yatrenu wzgl. vioformu przyrządzamy wyciąg rozc. kwasem solnym i po dodaniu nadmiaru $NaHCO_3$ poddajemy próbkę destylacji z parą wodną. 1 ccm destylatu rozcieńczamy 10-krotnie alkoholem i chromatografujemy na Al_2O_3 wg *Brockmanna* w rurce o średnicy 4 mm i 20 cm długości. Napełniamy Al_2O_3 tak, żeby rurka była na 10 cm wolna. Jeżeli przy naświetlaniu lampą kwarcową niema fluorescencji — niema wcale chinosolu. W obecności yatrenu czy vioformu występuje na górze słupka słaba fluorescencja. W obecności 1 mg chinosolu w substancji, warstwa fluoryzująca jest 3,5 — 5 mm gruba. 8-oksychinolinę można wykazać w ilości 0,001 mg. Autor zbadał dodatki innych substancyj do 8-oksychinoliny i wykazał że nie przeszkadzają one przy tej analizie.

1) 1 cz. chinosolu 1000 cz. Cresolum crudum — wyciąg alkoholowy — silnie fluoryzująca warstwa górna chromatogramu. Ciemne zabarwienie produktów utlenienia krezolu nie przeszkadza.

2) 1 cz. chinosolu 100 cz. błękitu metylowego po wywołaniu alkoholem, błękit metylenowy zbiera się w dolnej części chromatogramu. Reakcja na chinosol pozytywna.

3) 0,8 mg chinosolu i 1 cm^3 nasyconego roztworu alkohol. rivanolu rozp. do 40 cm^3; chromatografowano na Al_2O_3 puriss. 4 razy po 10 ccm. Rivanol zbiera się na dole. Reakcja na chinosol pozytywna.

4) Podobnie można wykazać chinosol wobec trypaflawiny.

5) W końcu zbadał autor wykazanie chinosolu wobec certuny (dwumetyloamino-oksychinolyloaminobutan), środka przeciw malarii. Reakcja na chinosol pozytywna. Certuna jest więc prawdopodobnie pochodną 8-oksychinoliny.

Br.

O niektórych mikrochemicznych reakcjach, odróżniających kokainę, novokainę i stovainę. *A. Martini* i *J. C. Baro Graf.* (Über einige mikrochemische Unterscheidungsreaktionen für Cocain, Novocain und Stovain). Mikrochemie vereinigt mit Mikrochimica Acta XXVI 233—240 (1939).

Literatura dotycząca mikrochemicznego wykrywania kokainy, novokainy i stovainy, jako ważnych środków dla miejscowego znieczulania, jest bardzo obszerna. Między innymi podaje *G. Dragendorff*, że żelazicjanek potasowy daje z 0,5 i 1,0% roztw. chlorowodorku kokainy rombowe kryształki. Czułość reakcji jest jednak mała: 0,1%. Novokaina daje w kwaśnym (HCl) roztworze z $AuCl_3$

na ciepło pryzmaty, wzrastające powoli do 600 μ. *M. Wagenaar* podaje dla novokainy charakterystyczną rekcję z wodą bromową. Powstały osad jest z początku bezpostaciowy, a po tym tworzą się wiązanki igiełkowatych kryształków. Dla stovainy niema właściwie reakcji charakterystycznej, na podstawie której możnaby ją odrazu poznać. Wychodząc z badań innych badaczy,



Rys. 1.

autorzy studiują reakcję z kw. pikrynowym. Stwierdzają oni, że chlorowodorki tych trzech alkaloidów dają w rozc. 1:1000 — 1:400 podobne kryształki (rozetki) kiedy je zmieszamy z wodno-alkoholowym roztw. kw. pikrynowego. Reakcje te nie są pewne, gdyż sam kw. pikrynowy tworzy podobne kryształki.



Rys. 2.

Przed kilku laty *Martini* podał b. czułą reakcję chlorowodorku kokainy z jodkiem potasowo-ołowiowym. Odczynnik ten przyrządzany w ten sposób, że do wodnego roztworu ch. cz. $Pb(NO_3)_2$ dodajemy tyle roztworu wodnego KJ, aż wytrącony osad rozpuści się dając żółtą ciecz. Kryształki kokainy ze wspomnianym odczynnikiem są przedstawione na rys. 1; novocainy na rys. 2, a sto-



Rys. 3.

vainy na rys. 3. Inną b. charakterystyczną reakcją na kokainę jest powstanie kryształków z roztworami 10% KJ i 20% $RhCl_3$ (równa ilość kropli). W poniższej tabelce zebrane są charakterystyczne reakcje.

Odczynnik	Kokaina	Novokaina	Stovaina	Autor	Czułość
$K_2 Pb J_4$	Bezbarwne z dwu stron zaostrzone sztabki, krzyżują się z czterokątnymi tabliczkami	Bezbarwne sztabki częściowo izolowane, częściowo w wiązankach	Bezbarwne delikatne często soczewkowate pryzmaty	*Martini*	1:10000
$RhCl_3$.KJ	Żółtawe krótkie pałeczki	—	Łososiowo - żółte nieprawidłowe utwory o różnych rozgałęzieniach	*Martini*	1:10000
Woda bromowa	—	Bezbarwne b. delikatne igiełki, częściowo izolowane częściowo w wiązankach	—	*Wagnaar*	1:3000

Na podstawie tych reakcyj można powyższe trzy alkaloidy mikrochemiczne od siebie odróżnić i zidentyfikować. *Br.*

Przyczynek do mikrochemii Yohimbiny. *A. Martini.* (Beitrag zur Mikrochemie des Yohimbins). Mikrochemie vereinigt mit Mikrochimica Acta XXVI, 227—232 (1939).

Przed 10 laty G. Denigès podał metodę mikrokrystalograficznego oznaczania yohimbiny jako chlorowodorku. Innym badaczom nie udało się otrzymać takie same kryształki. *C. H. Stephenson* i *C. E. Parker* w swoim dziele „Some Microchemical Tests for Alcaloids" stwierdzają, że yohimbina jest skłonna tworzyć głównie sole i połączenia bezpostaciowe. Tylko z KCN daje chlorowodorek yohimbiny osad, który po jakimś czasie przechodzi w kryształki w postaci rozetek. *F. Amelink* podaje i opisuje reakcje chlorowodorku yohimbiny z $PtCl_4$, $AuCl_3$, $HgCl_2$, $K_4 Fe(CN)_6$, $K_3 Fe (CN)_6$ $KBiJ_4$, kw. pikrolonowego wobec KOH. Tylko sól z $HgCl_2$ ma postać krystaliczną. Znane jest także zachowanie w chlorowodorku yohimbiny wobec odczynników na alkaloidy. Autor zwrócił głównie uwagę na reakcje, które byłyby odpowiednie dla mikrokrystalograficznego oznaczenia yohimbiny. Szczególnie zbadał reakcję z KCN w ten sposób, że do roztworu chlorowodorku yohimbiny (1:1000) na szkiełku przedmiotowym dodawał odrobinkę ch. cz. KCN (pro anal.) i słabo podgrzewał. Po jakimś czasie można było zaobserwować pod mikroskopem długie pryzmaty zjednoczone jak wachlarz z piór. Czułość reakcji 2 γ, graniczne stężenie 1:5000. Autor stwierdził, że i inne sole zachowują się podobnie dając długie, wąskie kryształki. $Na_2B_40_7$ + 10 H_2O wykazuje czułość dla 2 γ yohimbiny, stężenie graniczne wynosi 1:5000. Takie same własności ma 20% roztwór selenitu i telurytu sodowego Na_2SeO_3 i Na_2TeO_3: 2γ; 1:5000. Tylko szczawian potasowy $K_2C_2O_4$ + H_2O działa trochę słabiej: 3 γ 1:3000. Autor stwierdził, że przy pomocy roztworu chlorowodorku yohimbiny można wykryć mikrochemicznie aniony: B_4O_7'', SeO_3'', TeO_3'' i C_2O_4''. *Br.*

FARMACJA GALENOWA

TECHNOLOGIA FARMACEUTYCZNA I RECEPTURA

Alkaloidy Berberis aquifolium. *H. Neugebauer i K. Brunner.* (Die Alkaloide von Berberis aquifolium). Deutsche Apotheker Zeitung **54**, 326—327 (1939).

Różne gatunki Berberis jak np. Berberis vulgaris, B. aquifolium zawierają alkaloidy berberynę, oksyakantynę (oxyacanthin) i berbaminę. Jeden z pierwszych badaczy tych roślin *Rüdel* przypuszcza, że muszą one zawierać jeszcze inne alkaloidy. Nowsze badania *Spätha* i *Polgara* wykazały, że kora korzenia Berberis vulgaris zawiera jeszcze jatroryzynę (jatrorrhizin) i kolumbaminę, a także ślady palmatyny i berberubiny. *Kondo* i *Tomita* znaleźli w Berberis Thunbergii, oprócz wspomnianych ciał jeszcze niefenolową zasadę, szobakuninę (shobakunin). W źdźbłach rośliny jest $^2/_3$ tej ilości alkaloidów, jaką znajdujemy w korzeniach. *Orechoff* znalazł w Berberis heteropoda te same alkaloidy. Stwierdza on, że skład wszystkich rodzai Berberis jest zasadniczo taki sam; różne są tylko ilości alkaloidów. Dwie azjatyckie odmiany mają b. mało zasad fenolowych. Na podstawie tych badań należało odrazu przypuszczać, że Berberis aquifolium zawiera więcej jak trzy alkaloidy. Autorów zaciekawił głównie skład kory pnia, gdyż tej używa się w homeoterapii. *Klein* i *Bertosch* jak i autorzy znaleźli w korze berberynę. W próbce handlowej Cortex Berberi aquif. ilość berberyny wahała się od 0,5 — 1,9%, a w wyciągach pierwotnych z kory pnia 0,09 — 0,22%.

W homeoterapii używają korzenia Berberis vulgaris jako środka na wątrobę i żółć, a kory pnia Berberis aquifolium głównie przeciw psoriasis, co jest dziwnym ze względu na podobieństwo obu roślin.

Celem bliższego zbadania ilości alkaloidów w korze Berberis aquifolium, opracowali autorzy, następujący przepis, opierając się na pracy *Orechoffa* o Berberis Heteropoda: 500,0 gr sproszkowanej kory (kupnej) wyciągnięto zupełnie kilka razy metanolem w kolbie z chłodnicą zwrotną. Otrzymali około 5 ltr wyciągu. Po oziębieniu oddzielono małą ilość żółtych kłaczków. Metanol odparowano zwykle na łaźni do 500 cm, a po tym w próżni aż do sucha. Otrzymano 32,3 gr = 6,46% ciał ekstrakcyjnych. Osad rozpuszczono w 1 ltr wody zakwaszonej (CH_3 COOH) i odwirowano. Pozostały osad jeszcze dwa razy wyciągano taką samą wodą. Ciemno brunatny (A) płyn zalkalizowano amoniakiem i kilka razy wyciągano eterem. Otrzymano około 1½ ltr wyciągu eterowego; podczas ekstrakcji tworzą się silne emulsje. Po wysuszeniu eteru Na_2SO_4, eter odpędzono. Otrzymano 1,6 gr = 0,33% zasad trzeciorzędnych. Celem dalszego oczyszczenia zasad, rozp. je w rozc. kwasie solnym; mazisty osad oddzielono. Z płynu krystalizuje powoli chlorowodorek oksyakantyny. Celem oczyszczenia rozpuszczono go w wodzie i nasycono roztwór Na_2SO_4. W końcu

przeprowadzano w siarczan; 1,3 g siarczanu = 1,1 g zasady. Z filtratu wydzielano, nasycając go $NaNO_3$ > 0,1 g berbaminy.

Wodny roztwór (A), pozostały po oddzieleniu zasad, zakwaszano słabo HCl, przy czym po dłuższym staniu wypada żółto-brunatny osad chlorku berberyny. Z pokrystalicznego ługu otrzymano jodek berberyny, dodając KJ. Razem 5,5 g = 1,1%.

Płyny, po oddzieleniu berberyny, redukowano cynkiem met. w roztworze rozc. kw. octowego i siarkowego, alkalizowano amoniakiem i wyciągano eterem. Roztwory eterowe ekstraktowano 3 razy 5% NaOH, celem oddzielenia części fenolowych. Z roztworu eterowego, po odparowaniu, otrzymano trochę czterohydroberberyny, nie znaleziono tetrahydropalmatyny.

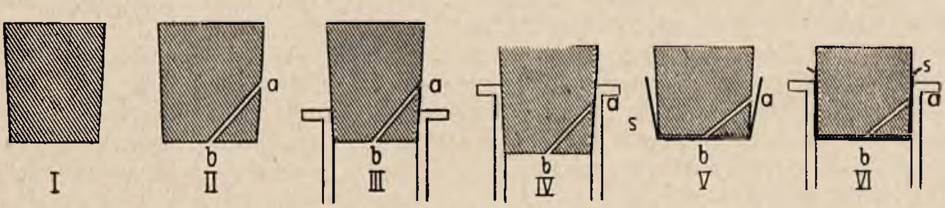
Alkaliczny płyn zakwaszono HCl i wyciągano eterem. Eter oddestylowano. Pozostaje krystaliczna mieszanina ciał o p. t. 185 — 195°, o silnej reakcji na alkaloidy. Z kory otrzymali autorzy dotąd nie znaną zasadę o p. t. 190—193°.

Także w innych częściach rośliny jak w liściach, kwiatach, pączkach kwiatowych i w częściach zdrewniałych znajdują się te same alkaloidy.

Br.

Zamknięcie flaszek w czasie wyjaławiania płynów. *Gg. Schweizer.* (Flaschenverschluss bei sterilisierten Flüssigkeiten). Deutsche Apotheker Zeitung r. 1939, nr 21, str. 275.

Zamykanie flaszek zwitkiem waty w czasie wyjaławiania płynów, może mieć miejsce tylko w laboratoriach i szpitalach, gdzie płyny te dostają się do rąk ludzi fachowych. Flaszki z płynami jałowymi wydawane publiczności w aptekach muszą być zamykane korkiem lub korkiem gumowym. Wyjaławianie płynów w flaszkach zamykanych papierem pergaminowym, może spo-



I II III IV V VI

wodować przerwanie tegoż. Luźne zakorkowanie flaszek korkiem, lub korkiem gumowym, może spowodować w czasie wyjaławiania wypchnięcie, lub nawet wyrzucenie tych korków, skutkiem czego wyjaławianie staje się fikcją i trzeba je powtarzać.

Sprawa zamykania flaszek z płynami jałowymi, została rozwiązana przez zastosowanie korka z przeborowanym kanalikiem szerokości około 1,5 mm. Kanalik ten przebiega skośnie, począwszy od ściany bocznej korka, poniżej środka do środka ściany dolnej. (rys. II). W czasie wyjaławiania, korek jest tak głęboko wepchnięty w szyjkę flaszki, aby otwór *a* pozostawał na zewnątrz. Przez otwór *a* wychodzi powietrze z flaszki.

Po skończonym wyjaławianiu, wpycha się natychmiast korek tak głęboko, aby otwór *a* był zamknięty przez ściankę szyjki (rys. IV). Aby zabezpieczyć płyn przed bezpośrednim stykaniem się z korkiem, można stosować tu, podobnie jak to ma miejsce przy korkach zwykłych podkładki z papieru pergaminowego lub staniolu. Należy jednak brać tak duże kawałki papieru, aby sięgały poza otwór a (rys. V) i należy zrobić igłą otwór w papierze naprzeciwko kanalika. Po skończonym wyjaławianiu należy flaszkę zamknąć w sposób po-

dany na rys. VI. Wzmiankowany sposób zamykania flaszek, może być stosowany nie tylko przy wyjaławianiu na gorąco, lecz również i na zimno. Bliższe dane do sposobu ostatniego, znajdą się w zapowiedzianej książce, jaka ukazać się ma wkrótce. Wobec tego autor podaje tylko ogólnikowy przepis. Dla przykładu bierze autor 50 cm^3 płynu wrażliwego na gorąco, wobec czego należy go wyjaławiać na zimno. W tym celu do płynu tego dodaje się 3 — 4 krople methylalu, lub takąż ilość mieszaniny chlorku etylu i dwusiarczku węgla, względnie innego jakiegoś środka dezynfekującego lżejszego od wody i nie mieszającego się z nią. Naczynie zamyka się w sposób podany na rys. VI i zawartość naczynia wykłóca się w ciągu 1—2 min., a następnie pozostawia się w spokoju. Gdy środek dezynfekujący zbierze się na powierzchni płynu, wyciąga się korek do położenia przedstawionego na rys. III. Na korek nakłada się tekturkę i w takim stanie wstawia się naczynie do sterylizatora przeznaczonego do wyjaławiania na zimno. W aparacie tym wskutek zastosowania zmniejszonego ciśnienia, płyn dezynfekcyjny zostanie usunięty z naczynia przez kanalik zrobiony w korku. Po otworzeniu sterylizatora wpycha się korek do położenia wskazanego na rys. VI, a nałożoną tekturkę przywiązuje się.

H. K.

O mieszaniu proszków. *H. Lepke i Horst Halfter.* (Ueber das Mischen von Pulvern). Deutsche Apotheker Zeitung r. 1939, nr 20, str. 256—258.

Dr John Grönberg podał w swej książce recepturowej, że pojedyńcze proszki dzielone przyrządzone w zbyt krótkim czasie i nie dość starannie, nie zawierały przepisanej ilości ciał czynnych, a trafiały się proszki, które w ogóle nie zawierały substancji działającej. Na koniec Grönberg dodaje, że praca recepturowa w aptekach nie stoi na zbyt wysokim poziomie. Wnioski swe wyciągnął Grönberg po zbadaniu proszków pochodzących z około 190 większych i mniejszych aptek Finlandii, Szwecji, Norwegii, Danii, Niemiec i Rosji. Zadaniem autorów niniejszej pracy jest zbadanie, czy przy porządnej pracy, można w krótkim czasie otrzymać jednolitą mieszaninę proszków. Autorowie przyrządzali z wysuszonego nad wapnem kwaśnego węglanu potasu jako substancji działającej, cukru i cukru mlekowego mieszaninę proszków, którą dzielili na pojedyńcze proszki. W tych pojedyńczych proszkach oznaczali ilości kwaśnego węglanu potasu, za pomocą miareczkowania 0,1 n kwasem solnym, wobec metyloranżu jako wskaźnika. Względna wilgotność powietrza w czasie badań, wahała się między 75 i 95%. W badaniach I—XII posługiwano się moździerzem o wysokości 5 cm, średnicy 11 cm i tłuczkiem o średnicy główki 4 cm, a w badaniu XIII moździerzem o wysokości 6,3 cm, średnicy 16 cm i tłuczkiem o średnicy główki 5 cm.

Rezultaty badań umieszczono w załączonej tablicy, w której podano wyniki osiągnięte przez każdego autora z osobna. Dane załączone w tablicy zawierają wahania ilości kwaśnego węglanu potasu wyrażone w % od ilości jaka powinna być zawarta w poszczególnych proszkach, jak również podane są ilości proszków, danej serii, zawierających przepisane ilości kwaśnego węglanu potasu. Przy badaniu I rozważano proszki za pomocą wagi ręcznej, przy dalszych za pomocą wagi analitycznej. Badanie I—IV przeprowadzono z drobno krystalicznym cukrem recepturowym. Jak widać z badań I — VIII ze wzrostem czasu ucierania osiąga się lepsze wyniki, gdyż różnice w zawartości kwaśnego węglanu potasu wynoszą 40% przy 10 sek. ucieraniu, a 5,5% przy 30 sek. Odskrobywanie substancji od ścianek moździerza za pomocą karty wpływa na lepsze wyniki. Również uprzednie utarcie kwaśnego węglanu potasu przed umieszczeniem z cukrem ma duży wpływ na jednolitość mieszani-

ny. Interesujące są badania XI i XII, czas ucierania wynosi w nich 1 min., przy czym w badaniu XI jest więcej jedno odskrobywanie, które wybitnie wpłynęło na jednolitość mieszaniny. Autorowie zbadali również sprawę mieszania bardzo małej ilości środka działającego, w tym celu zmieszano 0,02 g $KHCO_3$ z 10 g cukru mlekowego. Robiono to w ten sposób, że najpierw ucierano $KHCO_3$ z 1 g cukru 3 razy po 20 sek., w między czasie odskrobywano substancję od moździerza, następnie dodano resztę cukru i ucierano powtórnie 3 razy po 20 sek. i dwukrotnie odskrobywano, po czym mieszaninę tą rozważano na pojedyńcze proszki, w których oznaczono $KHCO_3$. Wahanie zawartości $KHCO_3$ w poszczególnych proszkach dochodziło do 10%, a dwa proszki zupełnie się zgadzały. Można więc twierdzić, że ten sposób postępowania daje dobre wyniki. Z badań powyższych wypływa, że na jednolitość mieszaniny proszków ma wpływ:

I Czas ucierania.
II Odskrobywanie substancji od ścianek moździerza.
III Stopień rozdrobnienia składników wchodzących w skład mieszaniny.

Biorąc pod uwagę p. II i III można przypuścić, że ucieranie 1 min. przy ilościach do 20 g daje dobre wyniki. Czas potrzebny do dokładnego rozprowadzenia substancji czynnej, zależny jest również, oprócz wyżej wymienionych okoliczności, od następujących czynników.

1) Ilości mieszanych proszków,
2) Własności fizycznych proszków,
3) Wielkości użytego moździerza,
4) Stosunku średnicy główki tłuczka do średnicy moździerza,
5) Wilgotności powietrza.

Na p. 1 i 5 dał odpowiedź Grönberg, dalsze punkty wymagają opracowania. Dalej autorowie przedstawiają sprawę dzielenia proszków. W praktyce stosowane są następujące metody dzielenia proszków:

1) Rozsypywanie na oko,
2) Dzielenie za pomocą kalibrowanej łyżeczki,
3) Dzielenie za pomocą kalibrowanego naparstka.
4) Rozważanie.

Pojęcie o dokładności wymienionych sposobów daje zamieszczona tablica podana przez J. Büchi.

Postępowanie	Średni maksymalny błąd wyrażony w % przy			Maksymalne odchylenie wyrażone w % od wymaganych ilości przy					
	0,3 g	0,5 g	1,0 g	0,3 g		0,5 g		1,0 g	
1. Rozsyp. na oko	30,3	21,7	21,3	—24,7	+26,6	—21,6	+15,0	—17,8	+16,4
2. Dziel. łyżeczką kal.	12,5	8,6	6,9	—12,6	+ 6,2	— 7,4	+ 5,4	— 4,1	+ 4,6
3. Dziel. naparstkiem kal.	8,3	5,1	4,1	— 4,2	+ 6,5	— 3,8	+ 4,2	— 4,2	+ 0,5
4. Rozważanie I	7,0	3,4	1,9	— 6,6	+ 4,7	— 0,3	+ 3,3	— 1,5	+ 0,5
„ II	1,3	1,0	0,4	— 0,9	+ 0,4	— 0,6	+ 0,4	- 0,3	+ 0,1

Zaznaczyć należy, że aptekarze, którzy dostarczyli proszków do zbadania Büchi, byli poinformowani o celu pracy. Dzielenie na oko daje błędy dochodzące do 24,5%, wobec czego Büchi uważa, że postępowanie to w ogóle nie powinno mieć miejsca. Stosowana miarka kalibrowana daje błędy dochodzące do 8,7%, a naparstek do 5,8%. Dzielenie proszków zawierających substancje silnie działające, powinno odbywać się za pomocą odważania. Waga szal-

Metody postępowania	L		H		Średnio	
	Wahania w ilościach $KHCO_3$ od ilości wymaganych w %	Ilość proszków o wymaganej zawartości $KHCO_3$	Wahania w ilościach $KHCO_3$ od ilości wymaganych w %	Ilość proszków o wymaganej zawartości $KHCO_3$	Wahania w ilościach $KHCO_3$ od ilości wymaganych w %	Ilość proszków o wymaganej zawartości $KHCO_3$
A. Recepta: $KHCO_3$ 1,0 Sacch. alb. 4,0 divid. in part. aeq. Nr X						
I. Normalny recepturowy sposób ucierania i odskrobywanie kartą	do 3,5	0 proszków	do 2,5	2 proszk.	do 3,0	1 proszek
II. 10 sek. lekkie ucieranie, bez odskrobywania .	„ 7,5	0 „	„ 7,5	0 „	„ 7,5	0 „
III. 20 sek. lekkie ucieranie, bez odskrobywania .	„ 4,0	0 „	„ 10,5	0 „	„ 7,25	0 „
IV. 30 sek. lekkie ucieranie, bez odskrobywania .	„ 6,5	0 „	„ 4,5	0 „	„ 5,5	0 „
B. Recepta: $KHCO_3$ 1,0 Sacch. lact. 4,0 divid. i. part. aeq. Nr X						
V. 10 sek. lekkie ucieranie, bez odskrobywania .	„ 60,0	0 „	„ 19,5	0 „	„ 39,75	0 „
VI. 20 sek. lekkie ucieranie, bez odskrobywania .	„ 9,5	1 „	„ 33,0	0 „	„ 21,25	0—1 „
VII. 30 sek. lekkie ucieranie, bez odskrobywania .	„ 3,5	2 „	„ 7,5	1 „	„ 5,5	1—2 „
VIII. 3 × 10 sek. lekkie ucieranie, w międzyczasie odskrobywanie kartą	„ 3,5	2 „	„ 3,0	1 „	„ 3,25	1—2 „
IX. $KHCO_3$ przedtem roztarty, dalej jak bad. VIII	„ 0,5	5 „	„ 0,5	5 „	„ 0,5	5 „
X. $KHCO_3$ przedtem roztarty, dalej ucieranie z cukrem mlekowym 30 sek. bez odskrobywania .	„ 1,0	4 „	„ 2,0	4 „	„ 1,5	4 „
XI. $KHCO_3$ przedtem roztarty, dalej ucieranie z cukrem mlekowym 3 × 20 sek., w międzyczasie odskrobywanie	„ 0,5	8 „	„ 0,0	10 „	„ 0,25	9 „
XII. $KHCO_3$ przedtem roztarty, dalej jak bad. XI, ale ucieranie 2×30 sek.	„ 1,5	4 „	„ 1,0	7 „	„ 1,25	5—6 „
C. Recepta: $KHCO_3$ 1,0 Sacch. lact. 24,0 divid. i. part. aeq. Nr X						
XIII. Jak bad. XI	„ 1,5	4 „	„ 0,5	8 „	„ 1,0	6 „

kowa daje dokładność 4,1%. Użycie wagi ręcznej jest mozolne. Najbardziej praktyczna jest waga rozdzielcza Banhartschenda, pozwalająca rozważać proszki z dokładnością do 1%. Tak otrzymane proszki przewyższają swoją dokładnością nawet tabletki.

H. K.

Porównawcze badania nalewek otrzymanych w perkolatorach cylindrycznych i przez macerację. *Dr A. Mosig.* (Vergleichende Untersuchungen von Tinkturen, die durch Röhrenperkolation und Mazeration hergestellt wurden). Deutsche Apotheker Zeitung r. 1939, nr 28, str. 368—371.

Od dawna stosowana maceracja dostarcza w wielu wypadkach nie pełnowartościowych nalewek. Przy czym czas otrzymywania nalewek tym sposobem, jest dość długi, wynosi około 2 tygodni, jak również zachodzi tu znaczna strata w rozpuszczalniku. W ostatnich czasach polecane są: diakolacja, evakolacja, perkolatory cylindryczne, które wskutek dostarczania pełnowartościowych produktów, oszczędności na czasie i rozpuszczalniku, są godne uwagi. Główną zasadą tych metod jest ciągły przepływ rozpuszczalnika, przez co komórki surowca otoczone są stale nową warstwą rozpuszczalnika, wskutek czego możliwe jest całkowite wyekstrahowanie surowca. Aparaty te pracują pod zmniejszonym lub zwiększonym ciśnieniem.

Od jesieni roku 1934 autor przeprowadzał porównawcze badania nalewek otrzymanych przez macerację według przepisów D. A. B. 6 i nalewek otrzymanych w specjalnie skonstruowanym aparacie. Autor posługiwał się cylindrami szklanymi o następujących wymiarach:

I długości 50 cm, średnicy 1,8 cm, mogący pomieścić 60 g surowca i pozwalający otrzymać 300 g nalewki,
II długości 45 cm, średnicy 2 cm, mogący pomieścić 100 g surowca i pozwalający otrzymać 500 g nalewki,
III długości 50 cm, średnicy 2,8 cm, mogący pomieścić 120 g surowca i pozwalający otrzymać 600 g nalewki.

Rys. I przedstawia pojedyńczy aparat, a rys. II aparat złożony, pozwalający otrzymać większe ilości nalewki. Cylindry zamykane są szczelnymi korkami gumowymi. Oba te aparaty są osadzone w drewnianym statywie. Ważne dla dobroci nalewek jest stopień rozdrobnienia surowca. Najlepiej nadaje się surowiec minut. concis, albo contus., względnie pulv. gross. Surowce silnie pęczniejące nie mogą posiadać stanu rozdrobnienia pulv. gross., który to stan rozdrobnienia jest pożądany dla surowców o silnie rozwiniętych elementach mechanicznych.

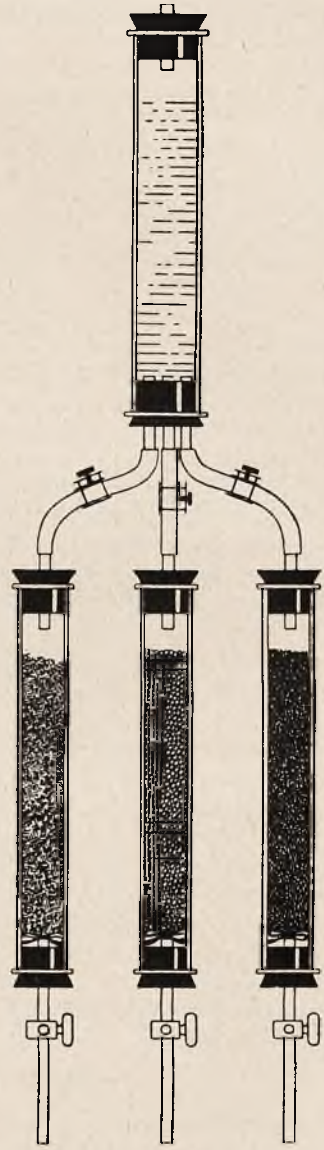
Sposób użycia aparatu jest następujący. Na dno naczynia c wkłada się potrójną warstwę gazy i wprowadza się surowiec, przy lekkim uderzaniu tegoż naczynia, z przestrzeni między b — f usuwa się powietrze przez połączenie kolbki ssawkowej e na kilka minut (3—5) z pompą wodną. Następnie zamyka się kran f, a kran b otwiera się w ten sposób, aby z naczynia a spływał rozpuszczalnik z szybkością 5 kropel na minutę.

Z chwilą gdy zacznie skapywać płyn do starowanej kolbki ssawkowej e, należy tak ustawić krany b i d, aby do kolbki ssawkowej spadało 5 kropel w ciągu minuty. Przed zupełnym wypłynięciem rozpuszczalnika z a, należy zbiornik ten napełnić destylowaną wodą i otworzyć zupełnie krany b i d. Silne parcie wody wyprze całkowicie resztki rozpuszczalnika z C. Po otrzymaniu przepisanej ilości nalewki, zamyka się kran d. Po skończonej perko-

lacji oczyszcza się natychmiast naczynie c za pomocą okrągłego prętu. Odwlekanie tej czynności spowoduje silne spęcznienie surowca, co niezmiernie utrudni usunięcie surowca. Nalewki były przechowywane w ciemnej przestrzeni przy temp. 14 — 16°.



Rys. 1.



Rys. 2.

Porównawcze badania przeprowadzono z następującymi nalewkami: Tinctura: Absinth., Aconiti, Amara, Aromatica, Aurantii, Calami, Capsici, Cascarillae, Castorei canad., Chinae cps., Foenic. cps., Guajaci c res., Hammamel., Pimpinellae, Primulae, Ratanhiae, Strophanthi, Strychni, Valerian., Valerian. aeth., Veratri.

W wyżej wymienionych nalewkach oznaczano: ciężar właściwy, zabarwienie, zapach, smak, liczbę alkoholową, suchą pozostałość, zawartość alkaloidów, wypadanie osadu, obraz kapilarny. Ograniczę się do podania danych, odnoszących się tylko do trzech pierwszych nalewek.

Ciężar właściwy.

Ciężar właściwy oznaczono po 14 dniowym odstawaniu się nalewek i przefiltrowaniu ich.

	Perkolacja cylindryczna		Maceracja	
	Stopień rozdrobnienia	Cież. wł.		Cięż. wł.
Tinct. Absinthi	herba min. con.	0,917 (20° C)	herba plv. gr.	0,909
„ Aconiti	tub. plv. gr.	0,904 (20° C)	tub. plv. gr.	0,901
„ Amara	plv. gr.	0,922 (16° C)	plv. gr.	0,917 (15° C)

Wszystkie nalewki otrzymane w cylindrycznych perkolatorach wykazują wyższy c. wł.

Zabarwienie.

Oznaczenie to wykonano w naczynkach szerokości 1,8 cm, przy wysokości słupa nalewek 10 cm, w 14 dni po otrzymaniu.

	Perkolacja cylindryczna	Maceracja
Tinct. Aconiti	silne zielonkawo-brunatnawe	zielonkawo-brunatnawe
„ Amara	silne brunatnawe	brunatnawe
„ Aromatica	silne czerwono-brunatnawe	czerwono-brunatnawe

Intensywniejsze zabarwienie wykazują nalewki otrzymane w perkolatorach cylindrycznych.

Sucha pozostałość.

	Perkolacja cylindryczna	Maceracja
Tinct. Aconiti	2,96%	2,53%
„ amara	5,35%	4,25%
„ Capsici	3,77%	2,48%

Zawartość alkaloidów.

	Perkolacja cylindryczna	Maceracja
Tinct. Aconiti	0,098%	0,084%
„ Chinae cps.	0,5%	0,39%
Strophanthi	0,5%	0,4%

Zapach i smak.

Te dwie właściwości również silniej zaznaczyły się przy nalewkach otrzymanych w perkolatorach cylindrycznych.

Wypadanie osadu.

Badane nalewki były przechowywane w ciągu pół roku w jasnych flaszkach 200 g w ciemnym miejscu w temp. 14—16°.

	Perkolacja cylindryczna	Maceracja
Tinct. Aconiti	nieznaczny	nieznaczny
„ amara	wcale	wcale
„ Capsici	wcale	nieznaczny

Liczba alkoholowa.

	Perkolacja cylindryczna	Maceracja
Tinct. Aconiti	8,7 (20° C)	8,4 (20° C)
„ amara	8,1 (20° C)	7,7 (20° C)
„ Capsici	11,5 (20° C)	11 (20° C)

Również obraz kapilarny wskazuje na większą zawartość substancji wyciągowej w nalewkach otrzymanych w perkolatorach cylindrycznych. *H. K.*

Przygotowanie wyjałowionego roztworu skopolaminy w ampułkach i badanie jego na drodze chemicznej i farmakologiczenj. *W. Lühr i H. G. Rietschel.* (Herstellung von sterilen Scopolaminampullen und ihre Untersuchung auf chemischem und pharmakologischem Wege). Pharmazeutische Zentralhalle r. 1939, nr 13, str. 193—198; nr 14, str. 214—218; nr 15, str. 231—234; nr 16, str. 247—249.

Badanie trwałości roztworów skopolaminy na drodze chemicznej, ani też fizycznej nie daje wyników. Na drodze tej udało się tylko stwierdzić, że roztwór skopolaminy musi mieć odczyn słabo kwaśny, pomyślne jest PH około 3,0, co odpowiada 0,001-n roztworowi kwasu bromowodorowego. Powietrze w ampułkach musi być zastąpione przez CO_2. O zachowaniu się roztworów bromowodorku skopolaminy względem różnych sposobów wyjaławiania, świadczą wyniki osiągnięte na drodze farmakologicznej. Sprawdzane były różne metody pozwalające określić wartość roztworu skopolaminy. Metoda Keil i Kluge (oznaczanie na ogonkach mysz), posiada duże granice błędu. Szczególnie nadaje się metoda Pulewka (oznaczanie na oczach białej myszki). Metodą tą badano roztwory skopolaminy wyjaławiane w różny sposób. Osiągnięto następujące wyniki: Roztwory skopolaminy sączone przez filtry porowate po 12 miesięcznym przechowaniu nie straciły na swojej mocy. Dodatek do nie ogrzanego roztworu skopolaminy 0,2% zephirolu, zabezpieczył przed zmianami w ciągu sześciu miesięcy. Roztwory skopolaminy w ampułkach z dodatkiem 10% mannitu i ogrzewane przez 30 min. w temp. 100° w atmosferze powietrza, lub ogrzewane przez 15 min. w temp. 120° w atmosferze CO_2, nie wykazywały po 12 miesiącach ubytku w substancji czynnej. Również wyjaławianie roztworów skopolaminy z dodatkiem mannitu przez 2 godz. w temp. 120° w atmosferze powietrza, lub CO_2 nie wpłynęło na substancję czynną, gdyż roztwory takie po 12 miesiącach posiadały pełną wartość. Natomiast roztwory skopolaminy bez dodatku mannitu, wyjaławiane przez 2 godziny w temp. 120° w atmosferze powietrza, po 9 miesięcznym przechowywaniu wykazały obniżenie substancji czynnej o 13—21%. Obecność mannitu przeciwdziała rozkładowi roztworu skopolaminy. Roztwór skopolaminy wyjaławiany przez 15 min. w temp. 120° w atmosferze CO_2, zachowuje swoje własności w ciągu 2 lat, a w rzeczywistości znacznie dłużej. Także obecność CO_2 w ampułkach z roztworem skopolaminy, jak również usuwanie powietrza z ampułek i napełnianie ich CO_2 jest zalecane. Opierając się na tych wynikach, podano następujący przepis na przyrządzanie roztworu ampułkowego skopolaminy i sposób wyjaławiania go:

Scopolamin. hydrobromicum	0,03 g
Mannit	10,0 g
0,1-n H Br	1 cm³
Aqua bidest.	ad 100 cm³

Otrzymany roztwór filtruje się i rozlewa do ampułek po 1 cm³. Przed zatopieniem ampułek wypiera się powietrze dwutlenkiem węgla. Zatopione ampułki wyjaławia się w autoklawie przez 15 min. w temp. 120°. *H. K.*

FARMAKOGNOZJA, UPRAWA ROŚLIN I FITOCHEMIA

Zmiany zawartości alkaloidów w Berberis aquifolium w ciągu okresu wegetacji. *H. Neugebauer* i *K. Brunner.* (Der Alkaloidgehalt von aquifolium im Verlauf des Jahres). Pharmazeutische Zentrahlle f. D. 1939 r. Nr 16, str.

Badanie chemiczne roślin lekarskich winno się ograniczać nie tylko do ilościowego określania całości ciał czynnych w różnych porach okresu wegetacyjnego, ale powinno być rozbudowane dalej, doprowadzić do ustalenia wzajemnego stosunku najważniejszych pojedyńczych składników.

W myśl tej zasady opracowali autorzy skład chemiczny szeregu reakcji, ostatnio zatrzymując się na gatunku *Berberis aquifolium,* gdzie badali różne organy rośliny na obecność różnych alkaloidów, starając się uchwycić wahania w ich ilości w przeciągu całego okresu wegetacji.

W tym celu wybrali autorzy 3 duże, zdrowe okazy rosnące na tym samym podłożu (*K* 0,0095%, *P* 0,0035%, *N* 0,136%) i obcinali w określonych odstępach czasu gałązki z liśćmi czy kwiatami. Po oczyszczeniu zebranego materiału i oddzieleniu liści, ogonków liściowych, pączków kwiatowych bądź kwiatów, wreszcie kory i drewna i po odpowiednim rozdrobnieniu traktowali 60% alkoholem w stosunku 1:10, ogrzewali około 10 minut do wrzenia celem zabicia fermentów macerowali dalej na zimno tak długo aż wyciąg alkoholowy nie dawał dodatniej reakcji z odczynnikiem *Mayera.* Wtedy, na zakończenie ekstrakcji, rozdrobnione organy roślinne wygotowane były jeszcze z 60% alkoholem z dodatkiem kwasu octowego. Z kolei połączone wyciągi odparowane zostały w próżni i badane na obecność alkaloidów wg opracowanej przez autorów metody, ogłoszonej uprzednio drukiem).

Uzupełnieniem powyższych badań były dodatkowe oznaczenia alkaloidów w korze i drewnie korzeni, również w określonych odstępach czasu, z jednakowych roślin.

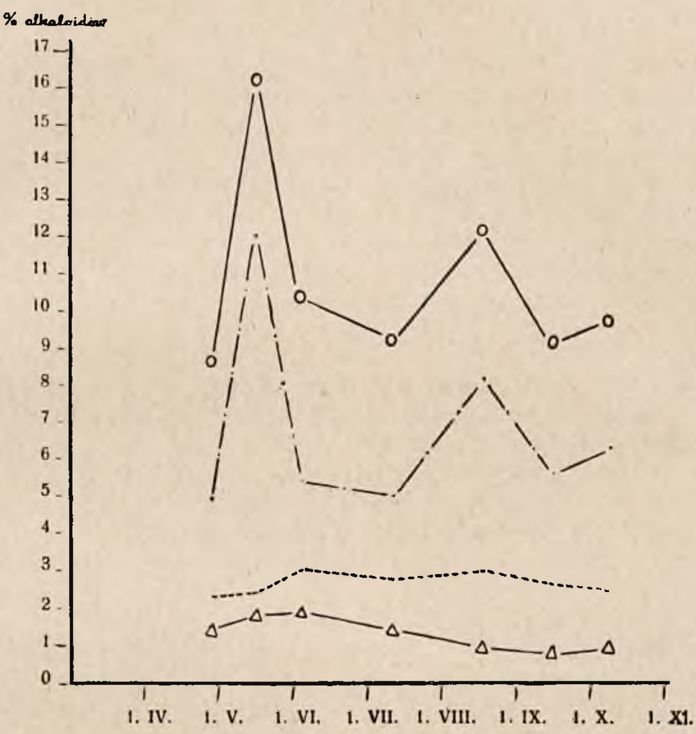
Jak się okazało najwięcej alkaloidów zawiera kora korzeni bo od 7 do 16%, dalej korzenie pochodne (1,3—4,5%), kora gałęzi (2—4,5%), kwiaty i pączki kwiatowe (1—3%), wreszcie nieznaczne już ilości znajdują się w ogonkach liściowych (0,3—0,6%), blaszkach liściowych (0,1—0,5%), jak również w drewnie korzeni (0,3—0,4%), drewnie gałęzi (0,1%) i w owocach (0,35%, z czego 25% przypada na berberynę i zasady fenolowe).

Ciekawe są zmiany ilości alkaloidów w czasie okresu wegetacyjnego — tak np. w korze gałęzi, która na jesieni wykazuje wysoką zawartość, zmniejsza się ilość alkaloidów w zimie osiągając w styczniu *minimum,* poczym zaznacza się stopniowy wzrost aż do kwietnia i maja, czyli do okresu kwitnięcia. Stan ten nie trwa długo, wkrótce ilość alkaloidów poczyna się zmniejszać, przy czym

drugie minimum przypada na lipiec, poczym znów rośnie dochodząc na jesieni do najwyższej zawartości — 4,5%.

Zaznaczyć należy, że stosunek między trzeciorzędowymi zasadami z jednej strony, a czwartorzędowymi i fenolowymi zasadami z drugiej strony w korze gałęzi w swoich wahaniach, jak również w swoich wartościach absolutnych w okresie wegetacji pozostawał mniej więcej równy. Autorzy znaleźli prawie jednakowe ilości alkaloidów należących do jednej i drugiej grupy.

Podobne rezultaty otrzymali autorzy w liściach *Berberis aquifolium*. Odmiennie się jednak to zagadnienie przedstawia w korze korzeni, jak wynika z rys. 1.



Rys. 1.

○—○ suma alkaloidów, —•—•— trzeciorzędowe zasady, ... berberyna, △—△ zasady fenolowe.

Kora korzeni odznacza się wyjątkowo wysoką zawartością alkaloidów, przy czym przeważają trzeciorzędowe zasady; stosunek alkaloidów należących do obu grup jest tu zmienny. Wyjątkowo wysokie maksimum osiąga kora korzeni w maju, poczym wartości ich spadają aż do lipca, wzrastają znów do końca sierpnia i znów spadają.

Drewno korzeni wykazuje maksymalną zawartość alkaloidów również w maju.

Podobnie jak kora korzeni, kwiaty i pączki kwiatowe zawierają znaczną przewagę trzeciorzędowych zasad; ilość ich niejednokrotnie przewyższa 2 — 3-krotnie ilości berberyny i zasad fenolowych. Pączki kwiatowe są bogatsze w alkaloidy od kwiatów.

Podane wyżej wyniki zestawili autorzy z wynikami niezakończonych jeszcze badań nad zawartością alkaloidów w Berberis vulgaris. Jak okazuje się w obydwu gatunkach zaznacza się duże podobieństwo. Należałoby tylko dodać, że

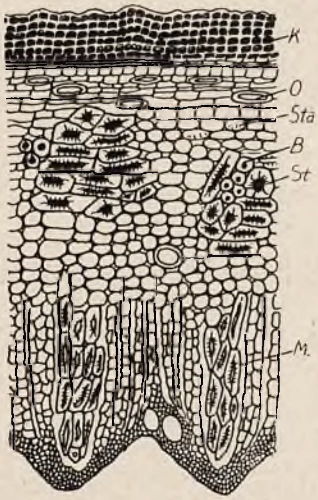
kora korzeni Berberis vulgaris wykazuje jeszcze wyższą ilość alkaloidów — osiąga ona 19%! W zakończeniu wskazują autorzy na konieczność przeprowadzenia badań w szerszym zakresie, uwzględniających czas, materiał z różnych stanowisk i cały szereg innych czynników. Badania te pozwoliłyby niewątpliwie na znalezienie warunków w jakich należy uprawiać rośliny, zbierać surowiec itd. *W. K.*

Cortex Winteranus i jej zafałszowania. *Franz Berger.* (Cortex Winteranus und seine Verfälschungen). Pharmazeutische Zentralhalle f. D. 1939 rok, Nr 15, str. 225—230.

Do najbardziej interesujących i dziś jeszcze najczęściej źle rozpoznawanych surowców należy niewątpliwie Cortex Winteranus. Jest to surowiec, który był fałszowany już przed kilkoma setkami lat; dla podkreślenia jego niezwykłości dość przytoczyć zdanie autora podręcznika farmakognozji, botanika niemieckiego *Schleidens'a:* „że, pochodząca z Drimys Winteri Forster kora (Cortex Winteranus) w handlu w ogóle nie znajduje się i należy do bajek farmakognostycznych"... Nic tedy dziwnego, że ciekawe dzieje tejże kory zachęciły autora do krytycznego przeglądu istniejących pod tą nazwą na rynku surowców, oraz znanych już dawniej zafałszowań.

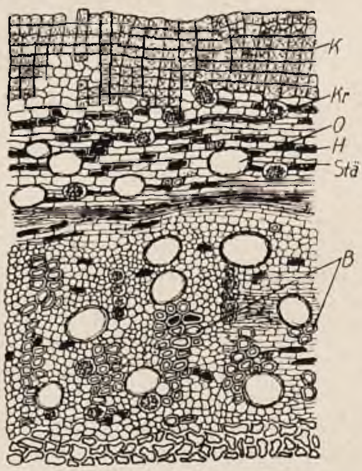
1. *Cortex Winteranus verus.*

Autor otrzymał z Zakładu Botaniki Stosowanej w Hamburgu pewny materiał, będący niewątpliwie korą *Drimys Winteri.* Wykazuje ona następującą budowę anatomiczną. Na obwodzie kora pokryta jest 4—7-rzędowym korkiem, niżej miękisz parenchymatyczny wypełniony drobnymi pojedynczymi ziarnami skrobi. Liczne komórki olejkowe. Grupy nierównej wielkości twardziczek występujących łącznie z włóknami tworzą poprzerywany pierścień. Charakterystyczne grupy klinowato ułożonych twardziczek w pobliżu miazgi.



Rys. 1.

K — korek, *O* — kom. olejkowa, *B* — włókno, *Stä* — skrobia, *St* — twardziczki, *M* — promień rdzeniowy.



Rys. 2.

K — korek, *Kr* — gruzły szcz. w., *O* — kom. olejkowa, *Stä* — skrobia, *B* — włókno, *H* — kom. z żywicowatą treścią.

2. *Cinnamodendron corticosum Min.*

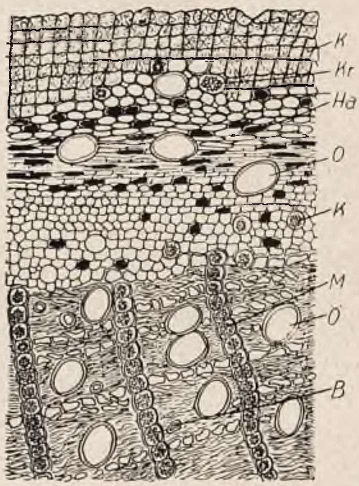
Znana od dawna zamiana właściwego surowca wykazuje odrębną budowę anatomiczną. Kora pierwotna pokryta jest korkiem złożonym z kom. kwadratowych, poniżej którego znajduje się parenchyma o komórkach czerwonobrunatnych. Liczne kom. olejkowe i kom. z gruzłami szczawianu wapnia. W korze wtórnej nierównomiernie rozmieszczone włókna w zmiennej ilości. Liczne kom. z kryształami n. w. i żywicowatą treścią.

Cortex Canellae albae.

Surowiec ten, mimo zasadniczych różnic w wyglądzie z Cortex Winteranus nazywany jest w handlu często Cortex Winteranus spurius. Nazwa ta, najzu-



Rys. 3.
K — korek, *Ph* — felloderma, *O* — kom. olejkowa, *M* — promień rdzeniowy, *Kr* — gruzły szcz. w., *S* — wiązka sitowa.



Rys. 4.
K — korek, *kr* — gruzły szcz. w., *Ha* — kom. z żywicowatą treścią, *O* — kom. olejkową, *M* — promień pierwotny, *B* — włókno.

pełniej niewłaściwa, przyczynia się w dalszym ciągu do utrzymania zamieszania pojęć tyczących się właściwego surowca. Budowa anatomiczna Cortex Canellae albae różni się również od budowy Cortex Winteranus.

Przeprowadzając od dłuższego czasu planowe badania próbek Cortex Winteranus stwierdził autor, że niezależnie od wyżej wymienionych trzech różnych kor, w handlu spotyka się jeszcze dwie nowe, dotychczas nieznane kory.

Kora A (podobna do Cortex Canellae alb.).

Korek oraz podmiażdże korkowe usunięte. Kora pierwotna złożona z cienkościennej parenchymy wypełnionej obficie drobnoziarnistą skrobią. W korze wtórnej niekiedy nieliczne włókna. W komórkach promieni często gruzły szczawianu wapnia. Zdaniem autora jest to być może kora pochodząca z jakiejś odmiany Canellae.

Kora B (podobna do Cortex Winteranus).

Żółtawy korek jest w dużej mierze usunięty. Kora pierwotna złożona jest z cienkościennej parenchymy, z licznymi gruzłami szczawianu wapnia. Szereg komórek zawiera brunatno-czarną żywicowatą treść. W korze pierwotnej i wtórnej dwie komórki olejkowe wypełnione żółto-brunatnym olejkiem. Charakterystyczne jednorzędowe promienie rdzeniowe z gruzłami sz. w. w każdej komórce.

Autor nie podaje nazw gatunkowych roślin, od których pochodzą kory A i B; stwierdzenie tego nastręcza poważne trudności.

Celem umożliwienia szybkiego odróżnienia opisanych kor podaje autor na zakończenie krótkie zestawienie wyników kilku łatwych prób chemicznych. Dodawał on do wyciągu, otrzymanego przez zagotowanie 2 g surowca z 20 cm^3 wody i przesączenie bądź nalewką jodową w różnych ilościach, bądź $FeCl_3$, bądź wreszcie badał go w świetle lampy kwarcowej.

Odczynnik	Cortex Winteranus verus	Cinnamod. corticos.	Canella alba	Zafałszowanie A	Zafałszowanie B
w H_2O	pływa	tonie	tonie	tonie	60% pływa, wkrótce opada
wyciąg	czerwono-brunatny	jasno-brunatny	żółtawy	żółtawy	czerwono-brunatny
wyc. z 3 kr. Tinct. Jodi	czerwono-brunatny	czarny	oliwkowo-zielony	oliwkowo-zielony	brunatny
wyc. z 2 kr. Tinct. Jodi	czerwono-brunatny	czarny	oliwkowy	ciemno-zielony	czerwono-brunatny
wyc. z 1 kr. Tinct. Jodi	czerwono-brunatny	brunatny	zielono-granatowy	zielony	czerwono-brunatny
wyc. z $FeCl_3$	szaro-czarny	jasno-brunatny	bezbarwny	bezbarwny	szaro-czarny
Osad jest	czarny	ciemno-brunatny	ochrowy	ochrowy	czarny
Wodny wyc. w świetle lampy kwarcowej	ciem. brunatny z bardzo jasn. świeceniem	matowy niebieskawo-szary	brudny niebiesk. białawy jasno świecący	jasno żółto-zielony jasno świecący	matowy-zielonawo szary

Jak wynika z podanego zestawienia opisane wyżej kory można odróżnić w sposób szybki i skuteczny. *W. K.*

ŚRODKI SPOŻYWCZE I UŻYWKI

Miód o niezwykłym składzie. *Wilhelm Plahl und Elisabeth Fürstenau — Obadalek.* (Über einen Honig von aussergewöhnlicher Zusammensetzung). Zeitschr. f. Untersuch. der. Lebensmittel. 73 Band, Heft 2/3, Seite 148—153, 1937.

W r. 1907 W. Plahl pierwszy opublikował spostrzeżenie, zauważone przy badaniu soku jagodowego (Vaccinium Myrtillus L.), a dotyczące reakcji barwnej, której nie umiał sobie wytłumaczyć, gdyż wywołująca ją substancja była — a nawet po dziś dzień pozostała — nieznana.

Reakcją tą było niespodziewane zniebieszczenie odbarwionego soku jagodowego, który dla zinwertowania zawartego w nim cukru ogrzano do temperatury 67° — 70°. Dalsze badania następnych lat wykazały, że zjawisko to nie jest przywiązane wyłącznie do borówki czernicy, lecz także i do innych gatunków rodziny Ericaceae (Vacc. Vitis Idaea, Vacc. uliginosum, Vacc. oxycoccus). Można przypuszczać, że i inne gatunki tej rodziny dają wspomnianą reakcję.

Wielokrotne usiłowania wyodrębnienia substancji, wywołującej tę reakcję, nie powiodły się. Plahl stwierdził tylko, że ona znajduje się we wszystkich częściach wymienionych powyżej roślin z wyjątkiem korzeni i części zdrewniałych, a przypuszczalnie także i nasion.

Ostatnio Plahl opisał inny przypadek zniebieszczenia cieczy poddanej inwersji w tej samej temperaturze 67° — 70°. Tym razem reakcja zniebieszczenia wystąpiła przy analizie urzędowej miodu, który po za silnym aromatem nie zdradzał pod względem cech zewnętrznych nic szczególnego. Ponieważ zarówno chemiczne jak i mikroskopowe badanie nie wzbudzało żadnych podejrzeń co do zafałszowania, autorowi nasunęło się natychmiast przypuszczenie, że niebieszczenie cieczy przy miodzie ma swą przyczynę w tej samej substancji, która analogiczne zniebieszczenie wywołuje podczas ogrzewania odbarwionego soku borówki czernicy. Wydawało się także prawdopodobne, że tę nieznaną substancję mogły pszczoły przenieść z nektarem kwiatowym do miodu. Z drugiej strony należało wziąć jeszcze pod uwagę inną reakcję, przebiegającą podobnie, a występującą przy ogrzewaniu z kwasem solnym wyciągu z nasion, zawierających glukozyd rynantynę.

Wg danych literatury rynantyna znajduje się w nasionach wielu gatunków Scrophulariaceae. Występowanie jej w nasionach pozwala wnioskować poniekąd, że ona znajduje się także w tych częściach kwiatu, z których powstaje owoc.

Wychodząc z tych założeń, autorzy uznali za konieczne poprowadzić badania z myślą o roślinach zawierających rynantynę, jakkolwiek z góry kierowali się przekonaniem, że zmiana barwy w danym razie nie zależy od rynantyny.

Fakt, że miód pochodził z okolicy położonej w pobliżu lasu iglasto-liściastego nasuwał na myśl różne rodzaje borówek, lecz dokładniejszych wiadomości z jakich roślin miód został zebrany i w jakiej porze roku nie otrzymano.

Wobec tego ograniczono się do badań laboratoryjnych.

Doświadczenia z jagodami borówki czernicy.

Ponieważ doświadczenia wykonywano nie w sezonie jagodowym, użyto zamiast soku wyciągu wodnego z jagód suszonych. Barwnik strącono octem ołowianym, a nadmiar odczynnika stęż. roztworem Na_2SO_4. Jeśli przesącz nie był zupełnie lub prawie bezbarwny, alkalizowano go słabo po odpowiednim rozcieńczeniu wodą, odparowywano na kąpieli do $^2/_3$ objętości, uzupełniano wodą i strącano jak wyżej.

Doświadczenie 1. 5 ccm powyższego przesączu + 5 ccm alkoholu + kw. solny — po ogrzaniu na kąpieli wodnej mieszanina zabarwiła się na niebiesko; przy dalszym ogrzewaniu zabarwienie utrzymywało się bez zmiany. Barwnik przy wykłócaniu nie przeszedł do chloroformu.

Doświadczenie 2. 5 ccm tego samego przesączu + 5 ccm wody + 1 ccm kw. solnego (c. wł. 1,124) — ogrzano na kąpieli. Wystąpiło zniebieszczenie z odcieniem zielonawym. Po dłuższym trzymaniu na kąpieli zabarwienie przeszło w żółtobrunatne i strąciły się barwne kłaczki. I w tym doświadczeniu barwnik nie przeszedł do chloroformu.

Doświadczenia z alkoholowym wyciągiem nasion Alectorolophus hirsutus L., odtłuszczonych eterem.

Wyciąg alkoholowy z 10 nasion poddano wstępnej przeróbce jak przy soku jagodowym.

Doświadczenie 1. 5 ccm przesączonego wyciągu + 5 ccm wody + 1 ccm kw. solnego (c. wł. 1,124) ogrzano na kąpieli. Wystąpiło zabarwienie niebieskie; przy dalszym ogrzewaniu zjawił się odcień fioletowy, później wypadły kłaczki żółtobrunatne. Zachodzi tu więc różnica w zachowaniu się zabarwienia w porównaniu z zabarwieniem przy soku jagodowym (dośw. 1).

Doświadczenie 2. 5 ccm wyciągu ogrzewano na kąpieli aż do odpędzenia alkoholu. Pozostałość + 10 ccm wody + 1 ccm kw. solnego (c. wł. 1,124) — znów ogrzano na kąpieli. Ciecz zabarwiła się zielonawoniebiesko, w dalszym ciągu wytrąciły się kłaczki tej samej barwy. W analogicznych warunkach przy soku jagodowym wypadły kłaczki brunatnawe, lecz do tej różnicy barwnej nie należy przywiązywać większego znaczenia, ponieważ nie zawsze występuje z jednakową mocą.

Doświadczenie 3. 5 ccm cieczy przygotowano jak w doświadczeniu poprzednim i wytrząśnięto po wystąpieniu zabarwienia z chloroformem. Barwnik przeszedł do chloroformu i zabarwił go na zielono. W analogicznym doświadczeniu z sokiem jagodowym barwnik nie przeszedł do chloroformu i to jest różnica zasadnicza.

Próba wyodrębnienia substancji reagującej z wyciągu jagodowego nie powiodła się, natomiast dla wyciągu z nasion Alectorolophus hirsutus L. dała wynik dodatni.

W postępowaniu zastosowano metodę Dragendorfa.

10 ccm oczyszczonego i przerobionego wyciągu z jagód zadano alkoholem, doprowadzając jego zawartość w mieszaninie do 10% i wytrząśnięto z chloroformem, który następnie oddzielono i pozostawiono na powietrzu do ulotnienia się. Pozostałość zadana alkoholowym roztworem kw. solnego i ogrzana na kąpieli nie zabarwiła się. Analogiczne postępowanie z wyciągiem z nasion Alectorolophus hirs. L. dało zabarwienie niebieskie.

Opisane doświadczenia wykazały przeto dwie zasadnicze różnice między nieznaną substancją jagód borówki czernicy i rynantyną nasion Alectorolophus hirs. L., mianowicie: w zachowaniu się tych ciał w stosunku do chloroformu po ogrzaniu cieczy z kw. solnym, jak również w zachowaniu się pozostałości po wytrząśnięciu z chloroformem i następnym potraktowaniu alkoholowym roztworem kw. solnego.

W sposób analogiczny zbadano analizowaną próbę miodu, rozcieńczając go dziesięciokrotnie wodą.

Wystąpiły przy tym takie same reakcje jak w przypadku wyciągu z jagód, przeto autorzy nie podejrzewają w badanym miodzie obecności rynantyny, lecz — z dużą dozą słuszności — przyjmują obecność tej samej substancji, która daje tzw. reakcję Plahla. *J. C.*

Oznaczanie tłuszczu w serach. *Daniel Florentin.* (Le dosage de la matière grasse dans les fromages). Annales des Falsifications et des Fraudes. 1938. Nr 355 — 356, str. 351 — 355.

Jest kilka metod oznaczania tłuszczu w serach; dają one wyniki różniące się między sobą. Metoda klasyczna polega na roztarciu suchego sera z piaskiem i bezpośredniej ekstrakcji tłuszczu eterem. Inne metody (Lezé, Schmidt-Bądzyński-Ratzlaff, Weibul) stosują jako zabieg wstępny działanie stęż. kwasem solnym w celu zniszczenia kazeiny, a dopiero później ekstrakcję.

Autor stwierdził, że wyniki otrzymane metodami stosującymi stęż. HCl są zawsze niższe od wyników otrzymanych metodą bezpośredniej ekstrakcji.

Zdaniem autora stęż. HCl niszczy w mniejszym lub większym stopniu glicerydy kwasów tłuszczowych, co pociąga za sobą stratę pewnej części tłuszczu, zamienionej na rozpuszczalną w wodzie mieszaninę gliceryny i kwasów tłuszczowych.

Celem uproszczenia zagadnienia, autor działał bezpośrednio na 10 g czystego, bezwodnego masła za pomocą 50 cm^3 HCl (1.125), utrzymując mieszaninę w pobliżu punktu wrzenia przez 1 godzinę. Po oziębieniu i oddzieleniu tłuszczu, roztwór kw. solnego został starannie wyczerpany eterem, a eter po przemyciu odparowany. W ten sposób oddzielono małą ilość kw. tłuszczowych rozpuszczalnych w wodzie (kw. masłowy i in.). Pozostały roztwór kwasu odparowano w próżni i osad przemyto alkoholem w celu wyodrębnienia małych ilości gliceryny.

W doświadczeniu tym strata na wadze masła wynosiła ok. 5%.

Własności masła przed i po działaniu HCl ilustruje poniższa tabelka.

	masło pierwotne	masło po działaniu HCL
Liczba Crismer'a	54,40	35,2⁰
$^0/_0$ kwasowości (na H_2SO_4)	0,178 g	1,837 g
Liczba Reichert — M.	35,81	32,42
Lotne nierozp. kwasy	5,44	4,1

Liczby te wykazują wyraźnie, że działanie HCl-u spowodowało znaczne zmiany fizyko-chemicznych własności masła; część glicerydów uległa rozkładowi na kwasy tłuszczowe i glicerynę. Gliceryna, jako rozpuszczalna w wodzie, oraz część kwasów tłuszczowych są powodem dość znacznej straty wagowej tłuszczu. Wyjaśnia to, dlaczego metody oparte na stosowaniu HCl dają zawsze zbyt niskie wyniki na zawartość tłuszczu w serach lub w sproszkowanym mleku.

Najlepszą więc pozostaje metoda z piaskiem. Daje ona liczby odpowiadające najbardziej rzeczywistości, a dalej nie zmienia własności tłuszczu, który może być użyty do innych badań. Niektórzy zamiast piasku stosują bezwodny Na_2SO_4 bardzo wygodny w użyciu.

Autor poleca następującą metodę, którą posługiwał się w swych badaniach: odważa się ściśle ok. 2 g pokrajanego na drobne kawałki sera (próba średnia, bez skórki) do porcelanowej miseczki zawierającej około 30 g przemytego, suchego piasku i umieszcza się na 5 — 6 godzin w suszarce elektrycznej o temp. 100° C. Strata na wadze sera daje ilość wody. Następnie zawartość miseczki rozciera się w moździerzu przez 10 min., aż do otrzymania równomiernej masy, którą umieszcza się na karbowanym sączku i wkłada do aparatu Soxhlet'a. Miseczkę porcelanową i moździerz przemywa się starannie eterem, który zlewa się do aparatu Soxhlet'a. Po kilku godzinach ekstrahowania, eter odparowuje się i otrzymany tłuszcz suszy się w temp. 100°, poczym — waży. *F. K.*

Znaczenie kwasu nikotynowego i jego amidu w pożywieniu. *Casimir Funk and Jan Casimir Funk.* (The Importance of Nicotinic Acid and of ils Amide in Nutrition). Zeitschrift für Vitaminforschung 1938/39 Band 8, Heft 4, str. 330.

Autorowie wykonali szereg doświadczeń na gołębiach i szczurach. Ryż, kazeina i skrobia używane w badaniach były starannie ekstrahowane eterem celem pozbawienia ich rozpuszczalnych substancji azotowych.

Doświadczenie pierwsze przeprowadzono na gołębiach, których pożywienie składało się z ryżu z dodatkiem wit. B_1. Gołębie doświadczalne otrzymywały nadto kw. nikotynowy i amid kwasu nikotynowego.

W doświadczeniu drugim i trzecim przeprowadzanym na szczurach zwierzęta kontrolne otrzymywały specjalne pożywienie z uwzględnieniem witamin, a zwierzęta doświadczalne dostawały nadto dodatek kw. nikotynowego i jego amidu.

Doświadczenia te wykazały, że pod wpływem kwasu nikotynowego, a w większym jeszcze stopniu amidu kw. nikotynowego zwiększa się ilość spożytego pokarmu. Równocześnie jednak zwierzęta wykazują wzrost na wadze, który proporcjonalnie do ilości spożytego pokarmu jest niższy.

Następne badania wykazały wpływ pochodnych pirydyny na metabolizm wodny w ustroju. Doświadczenia te również prowadzono na szczurach. Szczury z dodatkiem pochodnych pirydyny wykazują znaczną retencję wody, która występuje wyraźnie zwłaszcza w 20 — 28 dniach doświadczenia; szczury wykazują nagły przyrost wagi.

Powyższe spostrzeżenie jest b. ważne, bo wskazuje na to, że w tego rodzaju doświadczeniach można uzyskać mylne wyniki, polegające jedynie na krzywej wagi zwierząt, nie uwzględniwszy przemiany wodnej. *F. K.*

FARMAKOLOGIA (BIOLOGIA, FIZJOLOGIA)

O specyficznym działaniu witaminy E. *F. Werder, Th. Moll i F. Jung.* (Zur spezifität der Vitamin E-Wirkung). Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie 1939 r. Band 257 Heft 2, 3, 4, str. 129—139.

W pracy poprzedniej donosili autorzy, że zdołali ustalić wpływ witaminy E na ciążę szczurów karmionych dietą pozbawioną witaminy E, jak również wpływ kilku otrzymanych związków, podobnych pod względem budowy do tokoferolu. Aby wystąpiło działanie fizjologiczne należy użyć związki podobne budową do tokoferolu w dawkach znacznie większych, niż tokoferol. Różnicy jakościowej między działaniem tych związków nie zauważono. Chcąc ustalić specyficzność działania witaminy E, pracowali autorzy nad syntetyzowaniem i badaniem związków pokrewnych pod względem budowy z tokoferolem. Zbadali oni otrzymany na drodze syntezy przez Ferncholza, Johna, Bergela i Karrera α-tokoferol. Aby przekonać się, czy α-tokoferol może być uważany jako chroman, czy jako kumaron, należało zbadać biologicznie chroman o prostej budowie. Do pewnych wyników doszli już Ewans i współpracownicy. Dla otrzymania chromanu wykonali autorzy chromosyntezę według Simonisa, którą John po raz pierwszy wykonał z trójmetylohydrochinonem i zredukował otrzymane chromony katalitycznie. Zostały również wykonane proste kumaraty.

Badanie silnie działających tokoferoli, syntetyzowanych przez Karrera (d, l-α-tokoferole), dało wyniki zgodne z wynikami Karrera i Demole'a oraz Evansa i Emersona. Ciekawe jest, że otrzymany z 1, 2, 4 trójmetylo-6-oxybenzolu i bromku fytylu 6-desoxy-d, l-α-tokoferol w dawce 100 mgr wykazuje działania witaminy E. Autorzy zaznaczają, że czynną molekułą w witaminie E musi być fenol, ester fenolowy lub grupa chinonowa. Niedostateczne działanie otrzymanego chromanu można tłumaczyć prawdopodobnie w ten sposób, że pierścień heterocyklowy został obciążony bocznym łańcuchem, przez co stał się nazbyt trwałym związkiem i nie może przejść w mechanizm hydro-chinon.

Dalszy ciąg niniejszej pracy autorzy poświęcają udowadnianiu słuszności tego twierdzenia. A więc syntetyzowali oni cały szereg preparatów zbliżonych do witaminy E i badali na zwierzętach. Wynik badania: 1) 2, 6-dwumetylohydrochinon (1, 4) badany na 4-ch zwierzętach nie wykazał działania w dawce 100 mg; 2) 2,5 dwumetylo-hydrochinon badany na 3-ch zwierzętach dał wynik dodatni przy użyciu 100 mg na jedną dawkę; 3) durohydrochinon okazał się czynny w takiej samej dawce; 4) durohydrochinon-2-metylo-pentyl-4-monoeter oraz 5) durohydrochinon-3-metylo-5-(1′, 1′, 3′ trójmetylo-2′-cyklohexylo)-pentyl-1-monoeter przy badaniu biologicznym w dawce 50 mg okazał się nieczynny; 6) n-nonadecyl bromek oraz 7) durohydrochinon-dwu-n- nonadecyloeter były nieczynne w dawkach 100 mg; 8) durohydrochinon-mono-n-nonadecyloeter był czynny w ilości 100 mg na dwóch spośród czterech użytych

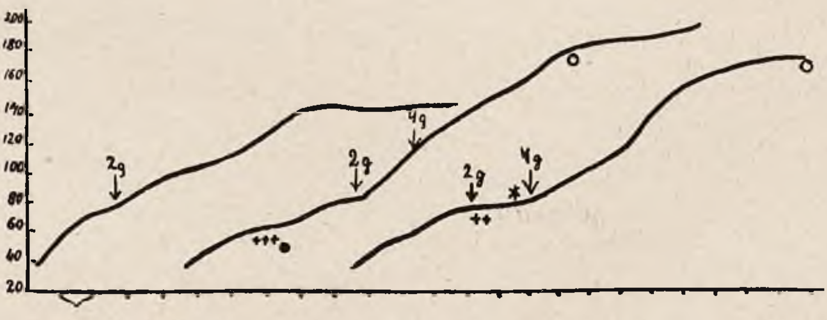
zwierząt; 9) pseudocumohydrochinon czynny jak uprzedni w 50%; 10) pseudocumohydrochinon-monobenzoesan czynny w jednym wypadku na 5 użytych zwierząt; 11) pseudocumohydrochinon-dwu-β-jodopropionat nieczynny w dawce 100 mg na dwóch zwierzętach; 12) osad z pseudocumohydrochinonu i bromku allili oraz 13) pseudocumohydrochinon-mono-n-oktyleter; 14) pseudocumohydrochinon-3-metylo-5-(1', 1', 3'-trójmetylo-2'-cyklohexyl)-pentylo-1-monoeter; 15) 1,2, 4-trójmetylo-5-aceto-3,6 dwuoxybenzol nieczynny w dawce 50 mg na 4-ch zwierzętach. Tak samo 16) 1, 2, 4-trójmetylo-5-etylo-3,6 dwuoksybenzol nieczynny w dawce 50 mg na trzech zwierzętach; 17) 1,4-naftochinon użyty w dawce 100 mg, a następnie 50 mg, okazał się tak silnie trujący, że nie dał się w tych dawkach zbadać na własności witaminy E; 18) 2,3-dwumetylo-naftochinon 1,4 nieczynny w dawce 100 mg na 3-ch zwierzętach; 19) chroman czynny w dawce 100 mg na 2-ch zwierzętach; 20) kumaron nieczynny w dawce 100 mg na dwóch zwierzętach; 21) 2, 5, 7, 8-tetrametylochroman; 22) 2-styryl-5, 7, 8-trójmetylo-chromon; 23) 2, 5, 7, 8-czterometylochroman nieczynny w dawce 30 mg na trzech zwierzętach; 24) 2, 5, 7, 8-czterometylo-6-acetoxy-chromon czynny w dawce 50 mg na trzech zwierzętach; 25) 2, 5, 7, 8-czterometylo-6-oxy-chroman nieczynny w dawce 50 mg na 4-ch zwierzętach, ani też w dawce 100 mg na czterech zwierzętach; 26) 2, 4, 6, 7-czterometylo-5-oxy-cumaron nieczynny w dawce 30 mg na 4-ch zwierzętach; 27) 2, 4, 6, 7-czterometylo-5-oxy-cumaron nieczynny w dawkach 30 mg na 4-ch zwierzętach, ani też 100 mg na 2-ch zwierzętach; 28) 6-desoxy-d, l-α-tokoferol nieczynny w dawce 100 mg na 5 zwierzętach; 29) d, l-α-tokoferol nieczynny w dawce 1 mg na 4 zwierzętach, nieczynny w dawce 2 mg na 5-ciu zwierzętach, czynny w dawce 3 mg na 22 zwierzętach spośród 28 użytych, czynny w dawce 7,5 mg na 3-ch zwierzętach, czynny w dawce 15 mg na 7-iu zwierzętach. *Marb.*

Zmiana sierści szczurów na skutek braku witaminy B. *G. Lunde i H. Kringstad.* (Über Veränderungen des Pelzes von Ratten durch Mangel an gewissen Faktoren des Vitamin B-Komplexes. II.). Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie Band 257 Heft 5 i 6, str. 201—216.

Jak to już wiadomo z poprzedniej pracy pewna mieszanina witamin A, D, B_1, B_2 i B_6 wpływa na zmianę sierści u szczura. Szczury karmiono dietą o określonej zawartości witaminy B_6. Dieta ta zawierała 18% oczyszczonej kazeiny, 68% skrobi ryżowej, 9% masła, 4% mieszanki soli i 2% tranu. Oprócz tego każdemu szczurowi dodawano dziennie po 6 γ chlorowodorku krystalicznej syntetycznej aneuriny i 10 γ syntetycznej laktoflawiny. Po 3—6 tygodniach większość szczurów dostała dermatitis podobny do pellagry. Schorzenie to dało się wyleczyć przez podawanie różnych środków bogatych w witaminę B_6. Jednocześnie po podawaniu niektórych tych substancyj zaobserwowano mniej lub więcej wyraźny wzrost. Na podstawie tych badań autorzy wnioskują, że zwierzęta oprócz witaminy B_1, B_2 i B_6 potrzebują jeszcze jakiegoś dodatkowego czynnika. Ten czynnik autorzy nazwali przesączem wątrobowym (Lf). Między innymi substancjami mięso rybie leczyło dermatitis, lecz po mięsie nie obserwowano wzrostu szczurów, natomiast stwierdzono zmianę sierści. Zmiana ta występowała zarówno u szczurów albinosów, jak i u mieszanych. U szczurów albinosów zmieniało się futro na głowie na brązowe lub czerwonawe. Zmiana zaczynała się naogół od wąsów i posuwała się stopniowo aż do karku. U szczurów mieszanych (czarnych i białych) czarne miejsca zmieniały się na srebrnoszare, przy czym zmiany występowały prawie zawsze symetrycznie. Zmiany

futra występowały jednocześnie z zahamowaniem wzrostu, które to zahamowanie powoduje brak czynnika Lf. Na tej podstawie możnaby przypuszczać, że zmianę sierści powoduje również ten sam czynnik Lf. Próbowali więc autorzy leczyć zmiany sierści tranem, który wpływa dodatnio na wzrost szczurów. Bakke i współpracownicy już dawno głosili podobny wynik badań. Uczeni ci stwierdzili, że u czarnych szczurów, karmionych dietą pozbawioną witaminy B z dodatkiem kiełków pszenicznych, które są źródłem witaminy B, występowała zmiana sierści. Jeżeli do diety była dodana cała pszenica, to futro pozostawało bez zmiany. Przyczyną powyższych zmian miała być według tych uczonych zawarta w pszenicy trucizna, która jest neutralizowana w całym ziarnie, co jest tym bardziej słuszne, że niektóre szczury z niezmienioną sierścią były jednak pomimo to chore. Do takich samych wyników doszli Morgan, Cook i Davison. Autorzy ci stwierdzili, że sierść wracała do normy po podawaniu wyciągu z łupin ryżowych. W wypadkach, gdy dieta zawierała równocześnie witaminę B_6 i flawinę, zmiana sierści występowała szczególnie wyraźnie.

Bakke zauważył, że zmiana sierści z szarej na czarną nieraz była odwracalna bez zmiany diety. Autorzy niniejszej pracy zaobserwowali, że zmiana sierści występuje przy podaniu dostatecznej ilości witaminy B_6 oraz B_1 i B_2, które zabezpieczały przed zapaleniem skóry i zapewniały prawidłowy wzrost, natomiast dieta nie posiadała czynnika Lf. Jeżeli szczurom stosować dietę wolną od witaminy B z dodatkiem 6 γ B_1 i 15 γ B_2 oraz 1—2 g mięsa rybiego, to zmiana barwy sierści występowała. W dalszym ciągu autorzy wykonywali próbę z następującą dietą: 18% oczyszczonej kazeiny, 68% cukru, 8% oleju łogowego, 2% tranu, 4% mieszanki soli w/g Mc Collum. Prócz tego każdy szczur otrzymywał dziennie 6 γ chlorowodorku aneuryny i 15 γ laktoflawiny. Do doświadczeń używano zwierząt o wadze 30—40 g. Gdy po 6 tygodniach waga szczurów ustaliła się na 70—80 g, wystąpiło silne zapalenie skóry. Wówczas otrzymały szczury 2—4 g świeżego mięsa z dorszy, które jest bogatym źródłem witaminy B_6. Po 3 tygodniach dermatitis całkowicie ustąpił. Po ośmiu tygodniach wystąpiła u zwierząt zmiana sierści. Gdy pomimo zmiany sierści nadal podawano tę samą dietę, to sierść wracała do normy. W ciągu całego tego okresu szczury rosły niedostatecznie. Na rycinie Nr 1 pokazano krzywą wzrostu niektórych szczurów.



Krzywa wzrostu szczurów przy diecie A.

Do miejsc oznaczonych na krzywych strzałkami otrzymywały szczury jako dodatek do diety A 2 g względnie 4 g świeżego mięsa dorszy.

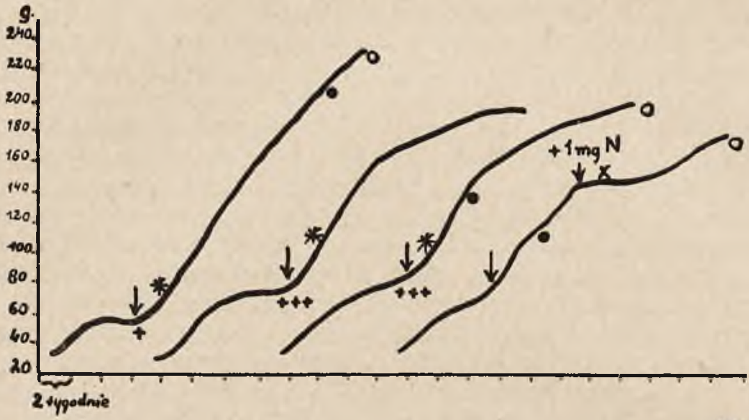
+—++++ oznacza stopień rozwoju zapalenia (dermatitis).

* oznacza czas całkowitego wyleczenia dermatitis.

● oznacza wyraźnie zszarzenie włosów.

○ oznacza wyleczenie względnie polepszenie się zmiany futra.

Aby stwierdzić, czy przy innym odżywianiu wystąpi zjawisko podobne, karmiono szczury kukurydzą, która według Bircha, György'ego i Harrisa jest dobrym źródłem witaminy B_6. Szczury, u których pod wpływem uprzednio stosowanej diety, wystąpiło silne zapalenie skóry, dostawały dziennie 2 g mąki kukurydzanej. Po tygodniu dermatitis został wyleczony. Wpływ na wzrost był również bardzo silny, jak to widać z wykresu (rys. 2).



Krzywa wzrostu szczurów po diecie A.

Do miejsc zaznaczonych na krzywych strzałkami otrzymywały szczury dodatkowo do diety A 2 g dziennie mąki kukurydzanej. Jedno zwierzę otrzymywało oprócz tego dodatkowo 1 mg dziennie amidu kwasu nikotynowego. Pozostałe szczegóły jak na tablicy Nr 1.

Spośród tych zwierząt u jednego po 3 tygodniach wystąpiła zmiana sierści. U pozostałych zwierząt symptomaty były niewyraźne. Po pewnym czasie barwa sierści wróciła do normy. Przy dalszych próbach badali autorzy wyciąg metanolowy z łupin ryżowych, z których, jak to już uprzednio stwierdzili, przyrządzony i zagęszczony wyciąg jest bardzo dobrym źródłem witaminy B_6 i leczy skutecznie dermatitis u szczurów przy podawaniu 150 mg dziennie. Zwierzętom dodawano wyciąg metanolowy w ilości odpowiadającej 150 względnie 500 mg suchego wyciągu z łupin ryżowych. Jak to przedstawiono na fig. 3 wzrost szczurów był optimalny. Niektóre z nich zmieniły sierść. Białe albinosy miały brunatno-czerwoną barwę, a czarne szarą. Zmiana ta była bardzo wyraźna. Po dość długim czasie zjawisko to również ustąpiło. Niektóre spośród zwierząt dostały oprócz wyciągu metanolowego również pozostałość po tym wyciągu w ilości odpowiadającej 150 mg suchej pierwotnej pozostałości. Zmiana futra występowała również i w tym wypadku. Zwierzęta, które otrzymały tylko 150 mg pozostałości po ekstrakcji metanolem rosły niedostatecznie i po 8-miu tygodniach wykazywały wagę stałą.

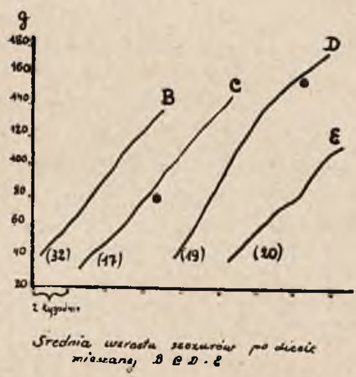
Na podstawie tych doświadczeń można twierdzić, że czynnik wzrostu Lf został wyciągnięty z zagęszczonego wyciągu łupin ryżowych przez alkohol metylowy, natomiast czynnik zabezpieczający przed zmianą futra zniknął podczas obróbki. Mógł się on rozłożyć podczas wyciągania łupin w Soxhlecie w ciągu 24 godzin przy pomocy alkoholu metylowego. To dowodziłoby, że czynnik powyższy jest wrażliwy na temperaturę. Również zostało stwierdzone, że czynnik zapewniający prawidłowy wzrost szczurów, jest odmienny od tego, który zabezpiecza przed zmianą futra. Jest on również odmienny od czynnika, który

leczy zapalenie skóry. Przy dalszych badaniach sprawdzali autorzy wpływ rozmaitych mieszanek dietetycznych na zmianę barwy futra. Skład tych mieszanek podano na tablicy.

	A	B	C	D	E
Ekstrahowana kazeina	18%	18%	18 %	18%	18%
Cukier	68%	53%	53 %	61%	66%
Kukurydza		15%	15 %		
Kiełki pszenne				7%	2%
Olej łogowy	8%	8%	8 %	8%	8%
Tran	2%	2%	2 %	2%	2%
Mieszanina soli	4%	4%	4 %	4%	4%
Amid kwasu nikotynowego . . .			0,01%		
B_1-chlorowodorek	6 γ	6 γ	6 γ		γ
Laktoflawina	15 γ	15 γ	15 γ	20 γ	20 γ

Mieszanka A jest to dieta pozbawiona witaminy B. W mieszankach B i C część węglowodanów zastąpiono kukurydzą. Przy C dieta zawierała jeszcze 0,01% amidu kwasu nikotynowego. Mieszanki D i E to diety z domieszką kiełków pszenicy w dwóch różnych stężeniach.

Na figurze 3 przedstawiono krzywe wzrostu szczurów przy tych dietach.

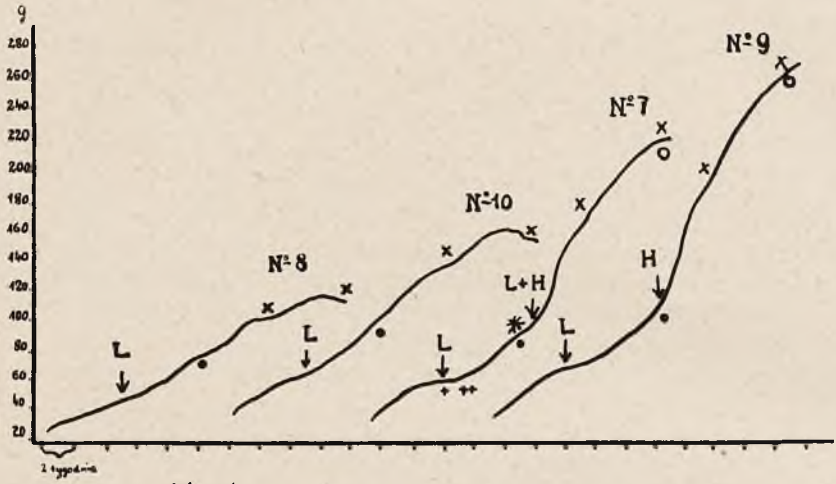


Liczby w nawiasach oznaczają liczbę zwierząt użytych do badania. ● oznacza zmianę futra na szare.

Wzrost przy każdej z tych diet był bardzo dobry. Badania trwały 8—11 tygodni. Przy diecie B nie stwierdzono w ciągu 8 tygodni zmiany futra. Przy C wystąpiła ona po 5 tygodniach. Wskazuje to, że dodatek amidu kwasu nikotynowego wpływa dodatnio na tę zmianę. Możnaby sądzić, że zmiana ta występuje przy odpowiednio dobranym stosunku poszczególnych czynników witaminy B. Przy diecie D (7% kiełków pszenicznych) po 9 tygodniach wystąpiła u niektórych zwierząt zmiana futra. Przy diecie E (2% kiełków pszenicy) w ciągu 8 tygodni nie stwierdzono zmiany futra.

Leczenie zmiany futra przy pomocy drożdży. Szczury o wadze 30—40 g były karmione podaną powyżej dietą A. Po 4—5 tygodniach wzrost szczurów zatrzymał się. Wówczas podawano zwierzętom po 1 g dziennie wątroby rybiej. Wszystkie objawy zapalenia skóry zostały wyleczone. Jednak wzrost nie był optimalny, gdyż szczury przybierały na wadze najwyżej 6 g tygodniowo. Po 5 tygodniach stosowania tej diety czarne futro zmieniało się na srebrno-szare. Zmiana barwy występowała symetrycznie.

Futro było przy tym wilgotne i szorstkie. Zwierzęta wykazywały w przeważającej liczbie hematurię. Gdy im podano ½ g suszonych drożdży jako dodatek do uprzedniej diety, nastąpiło wyleczenie. Futro w przeciągu 8—12 tygodni wróciło do normy, a hematuria ustąpiła. Wzrost u tych zwierząt był optimalny, gdy tymczasem u pozostałych był nie dostateczny. Ażeby stwierdzić wpływ metali ciężkich na to zjawisko, podawano innym zwierzętom z tej grupy 40 mg cytrynianu żelaza, 6 mg siarczanu miedzi, 6 mg siarczanu manganu. Jednak nie stwierdzono żadnego wpływu metali ciężkich ani na wzrost, ani też na zmianę futra.



Wzrost szczurów po mieszanej diecie A.

Do strzałek otrzymywały szczury 1 g wątroby rybiej (L) względnie ½ g suchych drożdży (H), lub jedno i drugie.

× oznacza fotografię szczurów.

Z badań powyższych wypływa jasno, że zawarty w drożdżach czynnik zapobiega zmianie futra. Jest również jasne, jak to wynika z doświadczeń przy wyciąganiu metanolem, że czynnik ten jest wrażliwy na temperaturę i zostaje rozłożony przy gotowaniu. Przy dalszych próbach autorzy gotowali w ciągu 3 godzin drożdże w roztworze wodnym, strącali białko i inne substancje octanem ołowiu, sączyli i po strąceniu nadmiaru ołowiu odparowywali w próżni. Z zagęszczonego w ten sposób wyciągu strącali ołów kwasem siarkowym. Z tego wyciągu zwierzęta otrzymywały ilości odpowiadające 1¼ lub 2½ suchych drożdży. Wzrost zwierząt był optimalny, jednak zmiana futra wystąpiła po 3 tygodniach. To dowiodło po raz wtóry, że czynnik ten jest wrażliwy na temperaturę. Przy dalszej próbie brano szczury wagi 30—40 g i stosowano im dietę, w której jako białka użyto proteiny z ryby, natomiast kazeinę w diecie A zastąpiono mąką z ryby. Zwierzęta podzielono na 4 grupy tak, aby w każdej mieć zwierzęta o tej samej wadze. Grupa pierwsza otrzymała jako dodatek ½ g dziennie, a później 1 g suchych drożdży. Grupa druga i trzecia otrzymały opisany uprzednio wyciąg z drożdży w ilości 1 g względnie 0,5 g suchych drożdży. Zwierzęta grupy czwartej służyły jako kontrolne. Po 11—14 tygodniach kontrolne zginęły. Jak w poprzednich badaniach, tak też i tu otrzymane wyniki wykazały, że futro zwierząt, które otrzymywały oprócz aneuriny i laktoflawiny koncentrowany wyciąg z drożdży, stawało się szare, natomiast futro innych zwierząt, które otrzymywały drożdże nie zmienione, zachowywało piękną

barwę. Ze zwierząt kontrolnych dwa szczury, które dłużej zostały przy życiu, były również szare. Z krzywej wzrostu szczurów wynika, że wzrost zwierząt w grupie II-ej i III-ej był prawie ten sam, co w grupie pierwszej.

W zakończeniu, streszczając wyniki swych prac autorzy podają: przy stosowaniu szczurom różnych diet stwierdzono, że czarne futra zmieniały się w pewnych warunkach na szare. Te szare futerka w wielu wypadkach wracały do normy bez zmiany diety. Stwierdzono również, że szare futro po podawaniu drożdży wraca do normy, gdy tymczasem u szczurów kontrolnych staje się jeszcze bardziej szare. Stąd powstaje wniosek, że drożdże zawierają w sobie składnik, który leczy objaw polegający na zmianie futra szczurów. Powstaje wniosek, że zmiana futra następuje na skutek naruszenia równowagi stosunku poszczególnych składników witaminy B, dlatego też występuje bardzo chętnie po podawaniu szczurom nadmiaru witaminy B_6. Nowy ten czynnik jest odmienny od kompleksu witaminy B, na który składają się witamina B_1 (aneurina), witamina B_2 (laktoflawina), witamina B_6 i amid kwasu nikotynowego. Nowy ten czynnik nie daje się zaadsorbować na ziemi okrzemkowej i przechodzi do przesączu. Przesącz więc zawiera według Lepkowskiego i współpracowników czynnik przesączalny, który oni nazwali faktorem 2. Ten czynnik leczy dermatitis i jest niezbędny do wzrostu szczurów. Autorzy niniejszej pracy stwierdzili, że czynnik ten nie ma wpływu na wzrost, albowiem przy różnych dietach otrzymywali oni szarą barwę sierści pomimo, że wzrost był normalny. I odwrotnie, przy innych dietach otrzymywali zmianę sierści obok nie dostatecznego wzrostu. Nowy czynnik okazał się wrażliwy na temperaturę, gdy tymczasem czynnik wzrostu był nie wrażliwy. Powstaje pytanie, czy czynnik przeciwzapaleniowy i czynnik wzrostu są identycznymi. *Marb.*

Działanie hormonu tyreotropowego i seksualnego na stan witaminy A i C u świnki morskiej. *Zoltán Mlinko.* (Wirkung des thyreotropen Hormons und der Sexualhormone auf den A-und C-Vitaminbestand des Meerschweinchenorganismus). Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische chemie 1939 r. t. 256, zeszyt 4, str. 42—46.

Podstawy biologiczne działania witaminy A i C nie są jeszcze dostatecznie znane. Prawdopodobnie obie te witaminy odgrywają dużą rolę w organizmie zwierząt i roślin w procesach utleniania i redukcji. Znanym jest wpływ tyroksyny na witaminę A i C w ustroju. Mosonyi np. przez podawanie tyroksyny zmniejszał bardzo znacznie zapas witaminy C i A w nadnerczach i wątrobie. Również hormony seksualne i hormon tyreotropowy przyczyniają się do zmniejszenia ilości witaminy C w tkankach. Ciała te powodują szybszy proces spalania w organizmie, a przez to większe zużycie biologicznych katalizatorów, jakimi są witamina A i C. Ponieważ dotychczas nie został opracowany wpływ hormonów seksualnych i tyreotropowego na stan witaminy, autor postanowił przeprowadzić niniejsze badania.

Do doświadczeń służyły młode świnki morskie wagi 200 — 500 g, które karmiono owsem i liśćmi kapusty. Witamina C była oznaczana w wątrobie i nadnerczach według metody Tillmans-Harrisa, a witamina A w wątrobie według metody Carr-Price. Jako preparatu hormonalnego używano: 1. Progynon-B-olej, 2. Unden, 3. Erugon, 4. tyreotropowy hormon. Hormon stosowano w ciągu 3 dni, a na czwarty dzień zabijano zwierzę przez skrwawienie i badano narządy. Zwierzęta kontrolne otrzymywały odpowiednie ilości roztworów. Wyniki badań podał autor na tablicach.

TABLICA I.

Wyniki badań z hormonem follikulinowym.

Waga zwierzęcia w g.	Waga nadnerczy w mg.	Kwas askorbinowy na g.				Witamina A na g.		Uwagi
		Nadnerczy w mg.	Średnio	Wątroby w mg.	Średnio	Wątroby jednostki	Średnio	
				I grupa.				
418	178	1,05	1,05	0,12	0,12	16,8	16,8	Zwierzęta kontrolne w ciągu 3 dni 5000 jednostek dziennie Progynon-B-olej
388	180	0,90	0,90	0,06	0,07	22,4	16,4	
348	186	0,90		0,08		10,4		
Różnice wartości śred. w %			—14		—42		—5	
				II grupa.				
290	174	0,82	0,82	0,26	0,26	11,3	11,3	Zwierzęta kontrolne w ciągu 3 dni 8000 jednostek Progynon-B-olej
365	176	0,50	0,52	0,20	0,16	10,3	8,4	
265	496	0,55		0,13		6,5		
Różnice wartości śred. w %			—36		—38		—25	
				III grupa.				
188	72	1,05	1,05	0,33	0,33	9,75	9,75	Zwierzęta kontrolne w ciągu 3 dni 10.000 jednostek Unden
210	84	0,46	0,46	0,22	0,22	w ilościach nie dających się oznaczyć		
Różnice wartości śred. w %			—57		—33			
				IV grupa.				
407	210	1,12	1,12	0,23	0,23	14,0	14,0	Zwierzęta kontrolne w ciągu 3 dni 10.000 jednostek Unden
373	200	0,80	0,77	0,16	0,19	13,0	7,0	
415	216	0,74		0,22		1,1		
Różnice wartości śred. w %			—32		—16		—50	
				V grupa.				
255	143	0,64	0,64	0,18	0,18	24,3	24,3	Zwierzęta kontrolne w ciągu 3 dni 1500 jednostek Unden
152	102	0,58	0,52	0,08	0,09	—	13,6	
265	134	0,46		0,09		13,6		
Różnice wartości śred. w %			—19		—50		—44	

Świnki samiczki dostawały w ciągu 3 dni 1500 — 10000 jednostek follikuliny. Natychmiast zaznaczał się wyraźny spadek witaminy A i witaminy C w organach badanych. Spadek witaminy C wynosił w nadnerczach 14 — 75%, w wątrobie 16 — 50%, natomiast witaminy A w wątrobie 5 — 50%. Zależność między ilościami podawanych hormonów i stopniem zmniejszenia się witaminy A i C w organizmie nie zdołano stwierdzić. Świnki morskie samce, którym podawano hormon męski, otrzymywały dziennie 2 jednostki kogucie (1 ccm) domięśniowo. Wyniki podano na tabl. II.

TABLICA II.

Badania z męskim hormonem seksualnym.

Waga zwierzęcia w g.	Waga nadnerczy w mg.	Kwas askorbinowy na g.				Witamina A na g.		Uwagi
		Nadnerczy w mg.	Średnio	Wątroby w mg.	Średnio	Wątroby jednostki	Średnio	
I grupa.								
308	150	1,12	1,12	0,25	0,25	8,7	8,7	Zwierzęta kontrolne
288	106	0,81	0,73	0,18	0,19	6,5	6,6	w ciągu 3 dni
286	210	0,66		0,21		6,7		2 jednostki Erugon
Różnice wartości śred. w %			—35		—24		—24	
II grupa.								
318	130	1,34	1,34	0,30	0,30	8,0	8,0	Kontrolne w ciągu 3 dni
280	280	1,06	1,06	0,30	0,30	6,7	6,7	2 jednostki Erugon
Różnice wartości śred. w %			—18		—		—16	
III grupa.								
540	397	0,95	0,95	0,25	0,25	90,0	90,0	
480	381	0,89	0,71	0,23	0,23	14,0	24,0	Kontrolne w ciągu 3 dni
562	559	0,53		0,24		35,0		2 jednostki Erugon
Różnice wartości śred. w %			—25		—8		—73,4	

Hormon tyreotropowy był podawany w ciągu 3 dni w ilości 100 — 300 jednostek mysich. Natychmiast znacznie obniżyła się ilość witaminy C i A. U zwierząt, którym podawano 300 jednostek, spadek witaminy C wynosił w nadnerczach 38 — 57%, w wątrobie 15 — 40%, natomiast spadek witaminy A w wątrobie wynosił 19 — 77%. U zwierząt, którym podawano 100 jednostek spadek był mniejszy. Wyniki działania hormonu tyreotropowego podano na tabl. III.

TABLICA III.

Badanie tyreotropowego hormonu.

Waga zwierzęcia w g.	Waga nadnerczy w mg.	Kwas askorbinowy na g.				Witamina A na g.		Uwagi
		Nadnerczy w mg.	Średnio	Wątroby w mg.	Średnio	Wątroby jednostki	Średnio	
I grupa.								
505	276	1,38	1,38	0,29	0,29	26,0	26,0	Kontrolne zwierzęta
337	205	0,78	0,51	0,24	0,20	15,6	14,6	w ciągu 3 dni 300 jednostek
460	466	0,24		0,17		13,6		hormonu tyreotropowego
Różnice wartości śred. w %			—57		—32		—43	

Waga zwierzęcia w g.	Waga nadnerczy w mg.	Kwas askorbinowy na g.				Witamina A na g.		Uwagi
		Nanerczy w mg.	Średnio	Wątroby w mg.	Średnio	Wątroby jednostki	Średnio	
				II grupa.				
424	510	1,17	1,17	0,27	0,27	39,0	39,0	Zwierzęta kontrolne w ciągu 3 dni 300 jednostek hormonu tyreotropowego
495	307	0,58	0,72	0,17	0,16	11,7	8,7	
365	214	0,87		0,15		5,7		
Różnice wartości śred. w %			—38		—40		—77	
				III grupa.				
355	270	0,85	1,03	0,11	0,20	32,6	19	Zwierzęta kontrolne w ciągu 3 dni 300 jednostek hormonu tyreotropowego
417	183	1,20		0,29		5,5		
513	215	0,47	0,49	0,16	0,17	12,0	16	
455	474	0,52		0,18		24,0		
Różnice wartości śred, w %			—52		—15		—19	
				IV grupa.				
320	130	1,23	1,28	0,32	0,24	9,4	8,2	Zwierzęta kontrolne w ciągu 3 dni 100 jednostek tyreotropowego hormonu
300	113	1,32		0,15		7,0		
292	162	0,92	0,89	0,25	0,22	12,3	8,4	
305	139	0,86		0,19		4,5		
Różnice wartości śred. w %			—30		—8		—2	

Na podstawie otrzymanych wyników autor stwierdził, że pod wpływem działania hormonu seksualnego i hormonu tyreotropowego na ustrój obniża się znacznie zawartość witaminy A i B w narządach. *Marb.*

O antagonizmie między witaminą C i hormonem follikuliną. *K. Gergely.* (Zur Frage des Antagonismus zwischen Vitamin C und Follikelhormon). Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische chemie. 1939 r. t. 256 zesz. 2 i 3, str. 122—126.

J. Mosonyi wykazał antagonizm między witaminą C i hormonami seksualnymi męskim i żeńskim. Podawał on śwince morskiej zwiększoną ilość hormonu, dzięki czemu otrzymywał zmniejszenie się ilości witaminy C w nerkach i wątrobie. Autor niniejszej pracy postanowił sprawdzić, czy antagonizm ten da się wykazać na drodze różnicy przemiany gazowej przed i po hormonie follikulinowym.

Do badań używał autor młodych świnek morskich (samiczek). Jako preparatu hormonalnego follikuliny używał progynon-B-oleosum Scheringa i Unden-I. G. Farbenindustrie. Preparat w ilości pożądanej stosował przez szereg dni podskórnie. Witaminę C (cevitachinoinę) neutralizowaną sodą stosował również podskórnie. Przemianę gazową oznaczał metodą Haldanescha. Przed oznaczaniem przemiany gazowej zwierzęta były głodzone w ciągu 16—20 godzin, a 2 godziny przed badaniem otrzymały hormon follikulinowy oraz 15 mi-

Nr zwierzęcia	Nr doświadczenia	Data doświadczenia	Waga zwierzęcia	Temperatura ciała (C°)	R. Q.	O_2	CO_2	H_2O	Wytwarzanie ciepła w kalorjach obliczonych pośrednio ze zużytego O_2 w ciągu 24 godz.		Uwagi
						na 24 godz i 1 kg			1 kg	1 qm	
I	1	17.XII	438,05	36,6	0,723	30,79	30,61	53,42	100,7	899,7	Wartość normalna.
	2	10.III	464,40	37,9	0,716	30,11	30,19	55,07	99,06	901,7	
			Średnie . . .			30,45	30,40	54,24	99,53	900,7	
	3	5.IV	443,78	36,6	0,722	33,21	32,93	42,49	111,1	974,6	Od 22. III podawano dziennie 0,2 cm. Progynon-B-olej (10.000 jednostek).
			Wzrost w % .			+ 9,0	+ 8,1	—21,6	+11,6	+ 8	
	4	20.IV	406,78	37,2	0,729	39,96	40,19	52,65	130,9	1140,0	
			Wzrost w % .			+31,2	+23,8	— 2,5	+17,8	+16,9	
II	1	1.XII	338,05	37,2	0,898	29,1	35,99	38,29	99,57	815,0	Wartość normalna.
	2	4.XII	332,94	37,0	0,879	29,95	36,24	43,12	102,0	831,0	
			Średnie . . .			29,52	36,11	40,71	100,78	823,0	
	3	9.XII	337,25	37,8	0,749	34,36	34,58	43,95	112,9	928,9	Od 3. XII podawano dziennie 1 cm (10.000 jednostek) preparatu Unden.
			Wzrost w % .			+16,3	— 4,2	+ 7,9	+12,0	+12,8	
III	1	12.I	516,43	37,7	0,761	30,15	30,83	39,76	97,34	918,8	Wartość normalna.
	2	21.I	548,11	36,7	0,770	27,94	29,56	25,81	92,53	890,9	
			Średnie . . .			29,50	30,20	32,79	94,94	904,9	
	3	2.II	527,48	37,8	0,721	41,24	40,89	32,41	134,82	1281,5	Od 23.I podawano dziennie 0,2 ccm (10.000 jednostek) Progynon-B-oleosum.
			Wzrost w % .			+39,8	+35,4	— 1,16	+42,0	+41,6	
	4	4.II	510,08	38,2	0,728	28,71	28,72	30,58	93,998	884,9	Na 2 godz. przed badaniem podano progynon-B-oleosum a 15 min. przed badaniem 50 mg kwasu askorbinowego.
			Spadek w % .			—32,9	—33,6	—10,6	—33,0	—32,3	
	5	9.II	493,04	37,4	0,733	50,16	50,70	50,28	164,45	1525,4	6., 7., 8. II podawano 0,2 ccm Progynon-B-oleosum.
			Wzrost w % .			+74,7	+76,5	+51,1	+74,9	+83,5	
	6	11.II	416,19	38,4	0,730	30,33	31,04	34,21	99 38	906,4	Podawano w dalszym ciągu progynon i 10.II podano pierwszy raz a 11.II drugi raz po 50 mg kwasu askorbinowego.
			Spadek w % .			—39,5	—38,7	—31,9	—45,6	—34,0	
	7	18.II	495,37	38,2	0,770	29,12	30,83	29,12	96,43	897,6	Podawano dalej Progynon.
IV	1	13.I	449,26	37,2	0,789	29,49	31,98	—	98,14	884,2	Wartość normalna.
	2	20.I	455,91	36,8	0,750	28,73	29,77	36,55	94,63	856,8	
			Średnie . . .			29,11	30,88	36,55	96,39	870,5	
	3	24.I	430,46	36,5	0,732	34,17	34,39	37,15	112,0	994,8	Od 20.I podawano dziennie po 0,5 ccm (5000 jednostek) Progynon-B-oleosum.
			Wzrost w % .			+17,38	+11,3	+ 1,7	+16,1	+14,2	
	4	27.I	452,52	37,3	0,735	30,37	30,70	39,05	99.63	899,2	Na 2 godz. przed badaniem podano 0,5 ccm Progynon-B-oleosum a 15 min. przed badan. 50 mg kwasu askorbinowego.
			Spadek w % .			—11,1	—10,7	+ 5,1	—11,0	— 9,6	
	5	1.II	448,07	37,1	0,721	32,41	32,10	41,20	103,52	953,7	Podawanie Progynonu.
			Wzrost w % .			+ 6,7	+ 4,5	+ 5,5	+ 3,9	+ 6,0	
	6	3.II	436,51	38,2	0,731	20,41	20,54	49,10	66,89	474,3	Na 2 godz. przed badaniem podano 0,5 ccm Progynon-B-oleosum a 15 min. przed badan. 50 mg kwasu askorbinowego.
			Spadek w % .			—37,0	—36,0	+19,1	—35,4	—50,2	
V	1	22.II	364,40	37,8	0,766	33,86	35,64	33,85	112,0	940,5	Wartość normalna.
	2	24.II	374,08	37,6	0,727	33,20	32,45	37,08	108,68	921,0	
			Średnie . . .			33,51	34,05	35,47	110,34	930,75	
	3	4.III	403,80	36,4	0,769	35,1	37,26	35,26	116,74	1087,8	Od 24.II podawano dziennie 0,2 ccm Progynon-B-oleosum.
			Wzrost w % .			+ 4,7	+ 9,4	— 0,6	+ 5,7	+15,7	
	4	12.III	388,67	38,4	0,725	30,48	31,89	56,24	99,72	854,9	11.III jeden raz, 12.III dwa razy 50 mg kwasu askorbinowego podskórnie obok podawania progynonu.
			Spadek w % .			—13,1	—14,4	+59,5	—14,5	—21,4	

nut przed badaniem witaminę C. Każde zwierzę otrzymywało dziennie 5000 — 10000 jednostek hormonu podskórnie, a po 6—12 dniach dokonywano oznaczenia przemiany gazowej. Jeżeli po follikulinie nastąpiła wzmożona przemiana gazowa, następnego dnia badano powtórnie, przy czym podawano również witaminę C. Jak widać z tabeli hormon follikulinowy wywoływał u samiczek w ciągu 6—14 dni wyraźny wzrost (średnio 25%) przemiany podstawowej. Wzrost ten witamina C bardzo znacznie obniżała. Np. świnka Nr 3 na tablicy miała podniesioną przemianę o 41,6%, natomiast witamina C obniżyła do 32,3%. Przy dalszym podawaniu follikuliny podniesiono przemianę o 83,5%, którą witamina C obniżyła znów do 34,0%. Tak samo zachowało się zwierzę Nr 4, u którego wzrost o 14,2% witamina C obniżyła do 9,6%.

Z badań powyższych wynika wyraźnie, że wzrost przemiany materii pod wpływem hormonu follikuliny obniża się bardzo znacznie przy podawaniu równoczesnym witaminy C. Badania powyższe traktuje autor jako nowe spostrzeżenie antagonizmu między hormonem i witaminą C.

Mart

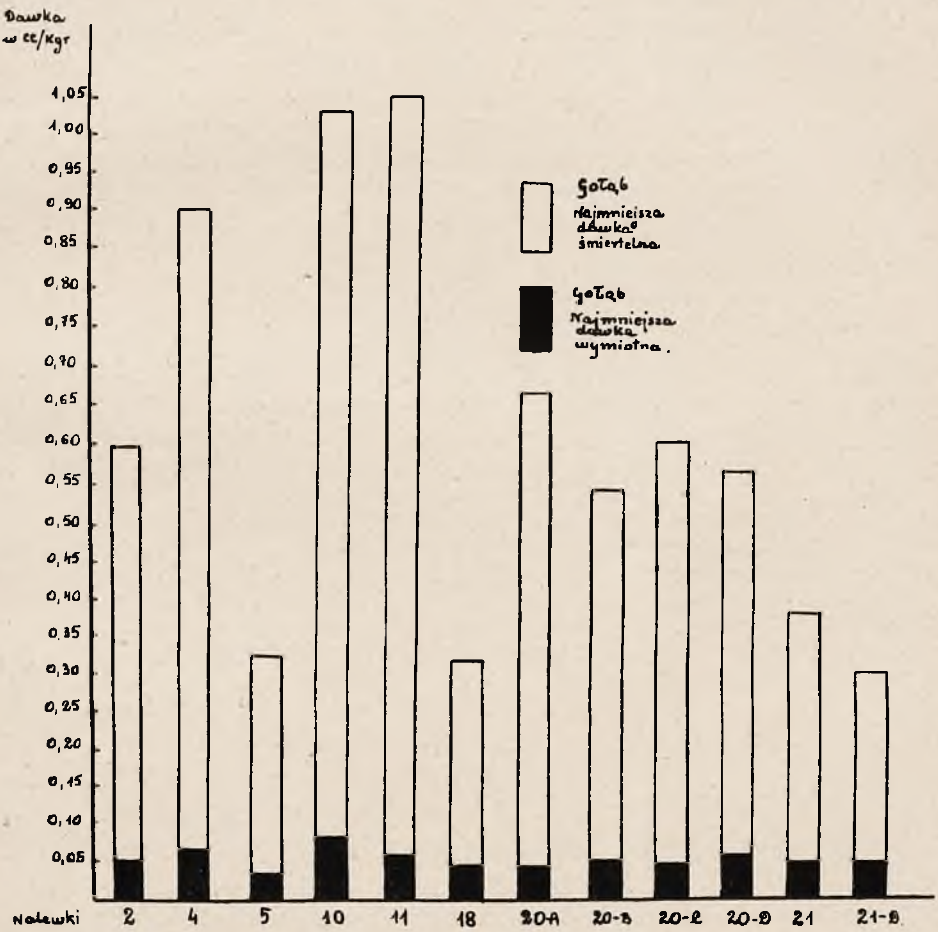
Badanie nad ciemięrzycą zieloną. *B. V. Christensen i A. P. Mclean.* (The Assay of Veratrum Viride). Journal of the American Pharmaceutical Association. Vol XXVIII Nr 2, str. 74—82.

W poprzednim numerze tego czasopisma były podane dane odnośnie standaryzacji ciemięrzycy (veratrum viride) przy pomocy metod chemicznych i farmakologicznych. Podano sposób badania na gołębiach. Czynnik działający, zawarty w ciemięrzycy, już w bardzo małych dawkach wywołuje u gołębi wymioty. Zaproponowano więc badać ten surowiec na gołębiach. Badania, opisane w tym numerze, zostały podjęte w celu ustalenia najmniejszej dawki czynnej na gołębiach, sprawdzenia dokładności tej metody oraz stwierdzenia, czy ostatnia proponowana metoda jest lepsza od używanych uprzednio do badania tego surowca. Metoda gołębia, proponowana w numerze pierwszym, była zmodyfikowana według metody proponowanej przez Hanzlika dla oznaczania digitalis. Za najmniejszą dawkę wymiotną gołębią (M. Em. D.) surowca uznano najmniejszą jego ilość, wyrażoną w cm^3 nalewki na kilogram wagi gołębia, która to dawka wywołuje wymioty co najmniej u 75% gołębi z użytej grupy po piętnastu minutach od chwili wprowadzenia rozcieńczonej nalewki do żyły. Przy tej pracy przerobiono 33 doświadczenia z 20-tu nalewkami z ciemięrzycy zielonej. Do każdego doświadczenia użyto 33 gołębie. Najmniejsza dawka wymiotna leżała w granicach od 0,01 do 0,09 cm^3 na kilogram, a średnia dla wszystkich oznaczeń wynosiła 0,0395 cm^3 na kilogram wagi gołębia. Ponieważ badania te były wykonane w zwykły sposób, szczegółowe dane nie zostały podane. Oznaczono indywidualną czułość stupięćdziesięciu gołębi w okresie badania (3 miesiące). Badania te wykazały, że chociaż istnieje różnica czułości między poszczególnymi ptakami, jest ona jednak nie dużą. Tym bardziej, że jak wykazały doświadczenia, metoda wymiotna na gołębiach jest znacznie czulsza od innych metod, jak np. na psie, kocie, króliku, myszy lub żabie. Lieb i Mulinos ogłosili, że ciągłe używanie do badania tych samych gołębi wywołuje u nich przyzwyczajenie do stanu doświadczalnego tak, że nawet wprowadzenie zwykłej soli fizjologicznej zamiast środka wymiotnego powoduje wymioty. Autorzy niniejszej pracy podjęli się sprawdzić prawdziwość powyższego. Co pewien czas podczas doświadczenia wprowadzali oni zamiast środka badanego zwykły roztwór soli fizjologicznej. Wykonali w ten sposób 124 zastrzyki soli i tylko w dwóch wypadkach wystąpiły wymioty. Różnicę tych wyników należałoby

tłumaczyć tym, że Lieb i Mulinos nie dawali gołębiom dwutygodniowego wypoczynku między poszczególnymi zastrzykami. Alkohol zawarty w nalewce nie mógł wywoływać wymiotów, gdyż było go bardzo mało (około 0,009 cm^3 na ptaka). Autorzy badali możliwość przyzwyczajenia się gołębi do ciemiężrzycy w następujący sposób: Do badania szeregu preparatów używano zarówno gołębi świeżych, jak i gołębi już uprzednio używanych, przy czym nie stwierdzono żadnej różnicy w ich zachowaniu się. W roku 1938 były badane dwie nalewki na gołębiach, które używano uprzednio w ciągu trzech miesięcy z przerwami czternastodniowymi. Tego samego dnia badano preparat na świeżych gołębiach. Dawka wymiotna dla obu grup była ta sama. Przy drugiej nalewce dawka wypadła o 0,005 cm^3 na kilogram ptaka większa dla grupy używanej po raz wtóry, lecz różnica ta leżała w granicach błędu doświadczalnego.

Na podstawie tych badań stwierdzono, że czułość gołębi względem ciemiężrzycy zielonej jest bardzo duża i można wykryć różnicę w dawce nie przekraczającą 10%.

Najmniejsza dawka śmiertelna. Używano tu gołębi wagi 250 g do 400 g, którym uprzednio wstrzymano pokarm na przeciąg 12—16 godzin, następnie ważono z dokładnością do 5 gramów i wprowadzano do żyły podskrzydłowej



Zależność między najmniejszą dawką śmiertelną gołębią a najmniejszą dawką wymiotną gołębią.

nalewkę rozcieńczoną solą fizjologiczną w stosunku jeden do trzech. Autorzy zaznaczają, że przy dawce śmiertelnej śmierć występowała przeważnie w przeciągu 4 minut. Jako maksymalny czas obserwacji przyjmowano 15 minut. Dawka submaksymalna po godzinie wywoływała u gołębi stan przygnębienia. Jako najmniejszą dawkę śmiertelną uważano najmniejszą ilość surowca, wyrażoną w centymetrach nalewki na kilogram wagi ptaka, która to ilość powodowała 75% śmiertelności w grupie złożonej z 28 gołębi. Zbadano w ten sposób 12-cie nalewek używając do każdej 24 gołębi i podano średnie wyników. Najmniejsza dawka śmiertelna dla tych nalewek leży w granicach od 0,30 do 1,05 cc na kg wagi.

Białe myszki. Na myszach prowadzili autorzy badania według metody Rowe, Swanson i Hargreavesa. Białe dojrzałe myszki ważono z dokładnością do 0,5 g, a następnie wprowadzano im do otrzewnej świeżo przyrządzoną nalewkę w roztworze fizjologicznym (1:3). Za najmniejszą śmiertelną dawkę uważano taką najmniejszą ilość surowca, wyrażoną w centymetrach nalewki na gram wagi, która powoduje śmierć w ciągu godziny u 75% myszek z grupy zawierającej 8 myszek. Wykonano 24 badania używając do każdego badania 33 myszy, a wynik wyrażając jako średnią. Wyniki dla piętnastu nalewek leżały w granicach od 0,002 do 0,008 cc na gram.

Na podstawie tych badań można twierdzić, że czułość myszek względem ciemiężrzycy nie jest tak zgodna, jak czułość gołębi.

Żaby. Żaby trzymano w basenie z bieżącą wodą o temperaturze 20°C. Nalewkę odparowywano na łaźni wodnej do $^{1}/_{10}$ pierwotnej objętości, a następnie dodawano roztworu soli fizjologicznej do połowy pierwotnej objętości nalewki. Zastrzyki robiono do worka limfatycznego, a następnie umieszczano żaby w wilgotnym miejscu w temperaturze pokojowej. Wykonano ponad 200 doświadczeń, lecz wyniki były tak niezadawalające i tak niejednolite, że nie można ich było wcale podać.

Koty. Koty ważono i podawano im doustnie anestetyk morfino-uretan. Nalewkę świeżo rozcieńczoną płynem fizjologicznym wprowadzano do żyły udowej (femoralis) z szybkością około dwóch dawek śmiertelnych gołębich na kilogram wagi i minutę. Wynik tych badań podano na tablicy. Oznaczono trzydzieści cztery dawki śmiertelne różnych nalewek ciemiężrzycy, lecz wyniki były bardzo różne. W wyniku siedmiu oznaczeń na kotach znaleziono: 18, 80, 100, 11, 33, 12, 6 najmniejszych dawek śmiertelnych gołębich na kilo wagi, co wyrażone w objętościach nalewki wynosiło 0,585, 2,60, 3,25, 0,358, 1,075, 0,390 i 0,195 cc na kilogram wagi. Na tej podstawie wyciągnięto wniosek, że najmniejsza kocia dawka śmiertelna nie może służyć do badania preparatów ciemiężrzycy.

Psy. Psy ważono, narkotyzowano eterem i umieszczano na stole. Arterię szyjną łączono z manometrem rtęciowym dla oznaczania ciśnienia krwi. Rozcieńczoną nalewkę wprowadzano do żyły udowej z szybkością dwóch dawek wymiotnych gołębich na minutę i kilogram wagi. Wyniki otrzymano podobnie jak przy doświadczeniach na kotach bardzo niejednolite.

Króliki. Przy badaniu na królikach postępowano jak przy badaniu na psach, przy czym roztwór wprowadzano do żyły usznej. Wyniki były niejednolite jak przy badaniu na kotach i psach.

Stosunek pomiędzy dawką wymiotną gołębią a dawką oznaczoną na drodze chemicznej. Oznaczanie alkaloidów w nalewkach wykonywano według opisu Viehoevera i Clevengera. Wyniki tych oznaczeń podano na tablicy I.

TABLICA I.

Badanie na alkaloidy 8 nalewek ciemięrzycy zielonej. Dla porównania wyników otrzymanych na drodze chemicznej i fizjologicznej podano dla każdej nalewki najmniejszą dawkę wymiotną gołębią.

Nr nalewki	% alkaloidów	Najmniejsza dawka wymiotna w cc/kg
5	0,637	0,030
10	0,129	0,025
11	0,148	0,030
12	0,145	0,030
13	0,203	0,015
18	0,141	0,035
20-A	0,168	0,020
21-A	0,107	0,010

Wyniki powyższe wykazały dużą rozbieżność pomiędzy badaniem chemicznym i farmakologicznym.

Wpływ pH na trwałość nalewki. W roku 1937 zostały przyrządzone nalewki Nr 20 i 21 z różnych surowców według U. S. P. X. (10-a farmakopea Stanów Zjednoczonych). Każdą nalewkę badano na gołębiach i myszach, dzielono na połowy i przechowywano. Do frakcji B, C i D każdej nalewki dodawano wzrastające ilości kwasu octowego i badano pH metodą elektrometryczną. Po roku badano nalewkę powtórnie jak uprzednio. Wyniki tych badań podano na tablicy II.

TABLICA II.

Tablica sumaryczna ilustrująca stosunek zmiany aktywności fizjologicznej nalewki ciemięrzycy zielonej.

Nr nalewki	pH		Najmniejsza wymiotna dawka gołębia cc/kg		Najmniejsza śmiertel. dawka na myszy cc/g		Zmiana pH	Wzrost siły wymiotnej w %
	1937	1938	1937	1938	1937	1938		
20—A	5,57	6,53	0,020	0,035	0,0030	0,0030	0,96	75.0
20—B	5,53	6,31	0,020	0,0325	0,0030	0,0025	0,78	62,5
20—C	5,37	5,89	0,020	0,040	0,0030	0,0030	0,52	100.0
20—D	4,87	6,29	0,020	0,050	0,0030	0,0025	1,42	150.0
21—A	5,16	6,18	0,010	0,030	0,0025	0,0025	1,02	200.0
21—B	5,06	5,99	0,010	0,035	0,0025	0,0030	0,93	250.0
21—C	5,02	6,21	0,010	0,030	0,0025	0,0025	1,19	200.0
21—D	4,93	5,96	0,010	0,020	0,0025	—	1,03	100,0

Z wyników podanych na tej tablicy okazuje się, że niezbuforowana nalewka ciemięrzycy zmienia pH pomimo dodatku kwasu. Najmniejsza dawka śmiertelna dla myszy białej w przeciągu roku prawie że się nie zmienia. Najmniejsza dawka wymiotna dla gołębi w ciągu roku znacznie wzrasta.

W zakończeniu autorzy podają omówienie i wnioski z przeprowadzonych badań. *Marb.*

O własnościach bakteriobójczych niektórych olejów a w szczególności tranu. *P. Nelis.* (Pouvoir bactéricide de certaines huilles, en particulier de l'huile de foie de morue). Comptes Rendus de la Société de Biologie 1939 r. Nr 4, str. 329—332.

Już w pracach poprzednich donosił autor o własnościach bakteriobójczych oleju z wieloryba i oleju z wątroby wątłusza. Löhr, Treusch i Drigalsky stwierdzili przeciwbakteryjne działanie tranu, natomiast inni uczeni, jak np. Gortzen

działania tego zupełnie nie znalazł. Wobec tej rozbieżności poglądów autor niniejszej pracy przeprowadził szereg badań z tranem i kilkoma innymi olejami. Wyniki badań podał w następującej tabeli.

TABLICA 1.

Bakteriobójcze działanie olejów względem bacil paratyphus B.

emulsja $^1/_1$ = 5 miliardów bakteryj
emulsja $^1/_{10}$ = 500 milionów bakteryj
emulsja $^1/_{100}$ = 50 milionów bakteryj
} w 0,5 cm³

mieszanina: 2 cm³ oleju — 0,5 cm³ zawiesiny bakteryjnej

	czas zetknięcia się								
	8 godz.			24 godz.			3 dni		
	emulsja			emulsja			emulsja		
próbki olejów	$^1/_1$	$^1/_{10}$	$^1/_{100}$	$^1/_1$	$^1/_{10}$	$^1/_{100}$	$^1/_1$	$^1/_{10}$	$^1/_{100}$
A) TRAN									
Nr 7	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nr 7A	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nr 7B	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Nr 7C	+	—	—	+	—	—	—	—	—
Nr 7D	+	—	—	+		—	—	—	—
Nr 7E	+	—	—	+	—	—	—	—	—
Nr 7F	+	—	—	+	—	—	—	—	—
Nr 7G	+	—	—	+	—	—	—	—	—
Nr 7H	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Nr 7I	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Nr 7J	+	—	—	—	—	—	—	—	—
Nr 7K	—	—	—	—	—	—	—	—	—
B) OLIWA									
Nr 9	+	—	—	+	—	—	+	—	—
Nr 9A	+	—	—	+	—	—	+	—	—
Nr 9B	+	+	—	+	—	—	+	—	—
Nr 9C	+	—	—	+	—	—	+	—	—
Nr 9D	+	+	—	—	—	—	—	—	—
Nr 9E	+	—	—	+	—	—	+	—	—
Nr 9F	+	—	—	+	—	—	+	—	—
C) OLEJ ARACHIDOWY									
Nr 8	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Nr 8A	+	+	+	+	+	+	+	+	—
Nr 8B	+	+	+	+	+	—	+	—	—
D) OLEJ WAZELINOWY									
(kontrola)	+	+	+	+	+	+	+	+	+

\+ = rozwój bakterii.
— = nie stwierdzono rozwoju bakterii w bulionie po 48 godzinach.

Zawiesina bakteryjna pozostawała w kontakcie z badanym olejem przy 37°C podczas określonego czasu (8 g. 24 g. 3 dni), po czym autor przenosił uszko tej mieszaniny na nowe podłoże i po 48 godzinach sprawdzał, czy bakterie rozwinęły się. Jak z tablicy powyższej wynika, tran posiada najsilniejsze dzia-

łanie bakteriobójcze, słabsze o wiele ma oliwa, natomiast olej arachidowy i wazelinowy zupełnie działania tego nie posiadają.

Analogiczne rezultaty otrzymał autor badając rozwój bakteryj na podłożu stałym.

Autor posiewał staphylokoki, paratyphus i bacterium coli na żelatynie powleczonej tranem. W miejscu powleczonym nie rozwijały się bakterie. Również przeniesienie odrobiny materiału z miejsca powleczonego tranem na nowe podłoże nie dało kolonii na tym podłożu.

Działaniu bakteriobójczemu tranu najlepiej sprzyja temperatura 37°C. W słabszym stopniu występuje ono w temperaturze laboratoryjnej. Działania tego nie usuwa ani suche ogrzewanie (150° w ciągu 2 godz.), ani ogrzewanie w parze (120° w ciągu 1 godz.). Naświetlanie promieniami ultra-fioletowymi nie zwiększa go ani nie zmniejsza. Wreszcie jest ono niezależne od obecności witaminy A i D, albowiem dodatek tych witamin do innego oleju nie bakteriobójczego nie nadaje temu olejowi własności bakteriobójczych. Tran, pozbawiony witaminy A i D nie traci swych zdolności niszczenia bakteryj.

Aby określić bliżej, względnie obliczyć siłę działania bakteriobójczego tranu, porównywał ją autor z bakteriobójczą siłą olejku sosnowego i olejku z cynamonu cejlońskiego, albowiem obydwa olejki uważane są jako najsilniej bakteriobójcze. Poza tym porównywał autor działanie bakteriobójcze tranu z działaniem bakteriobójczym fenolu. Na zasadzie przeprowadzonych porównań autor stwierdził, że siła przeciwbakteryjna tranu jest 5 razy słabsza od siły działania olejku sosnowego, pięćdziesiąt razy słabsza od siły olejku cynamonowego i 100 razy słabsza od siły działania fenolu.

Marb.

O działaniu przeciwkrwotocznym adrenoksyny. *G. Deronaux* przedstawione przez *J. Roskam.* (Etude experimentale de l'action hémostatique de l'adrénoxine). Comptes Rendus de la Société de Biologie 1939 r. Nr 1, str. 73—74.

Adrenalina w dawce 1 γ po 15, 30 i 60 minutach od chwili zastrzyku znacznie skraca czas krwawienia królika. Heirman doniósł o istnieniu tlenowej pochodnej adrenaliny t. zw. „adrenoksynie“, która działa silnie hamująco na system naczyniowo-sercowy. Według Bacqa ciało to wpływa również hamująco na nie ciężarną macicę. Autor niniejszej pracy badał wpływ adrenoksyny na krwotoki. Adrenoksynę otrzymał od Bacqa i Heirmana po uprzednim sprawdzeniu jej własności hamujących przez tych autorów na izolowanym sercu żaby. Autor niniejszej pracy wprowadzał dożylnie królikom po 1 γ otrzymanego ciała i określał czas krwawienia po 15, 30 i 60 minutach od chwili zastrzyku. Stwierdził on, że adrenoksyna znacznie skraca czas krwawienia. Jej działanie jest nieco silniejsze od działania adrenaliny. Autor znalazł czas krwawienia po zastosowaniu adrenoksyny i wyliczył różnice. Skrócony czas krwawienia wynosił w 15 minut po zastrzyku adrenoksyny średnio 74 sek. (różnica ± 20 sek.), w 30 minut średnio 112 sekund (różnica ± 20 sek.), w 60 minut średnio 84 sekund (różnica ± 20 sek.).

Roskam wykazał, że pobudzanie sympatyczne skraca czas trwania krwotoków, z czego możnaby wnioskować, że to skrócenie jest związane bezpośrednio z wazomotorycznymi własnościami adrenaliny. Jednak identyczne zachowanie się adrenaliny o własnościach zwężania naczyń i adrenoksyny o własnościach rozszerzania naczyń wskazuje na mechanizm działania bardziej skomplikowany.

Marb.

Wpływ glukonianu wapnia na zwierzęta, którym podawano uprzednio digitalis. *J. La Barre* i *J. Van Weerswynghels.* (A propos des effets du gluconate de calcium chez les animaux digitalisés). Comptes Rendus de la Société de Biologie 1939 r. Nr 1, str. 71—72.

Stwierdziwszy dwa wypadki nagłej śmierci po zastosowaniu dożylnym 10 cm³ glukonianu lub chlorku wapnia (roztwór 10%-y) u zwierząt przyjmujących digitalis, Bowers i Mengle przeprowadzili szereg badań w celu wyjaśnienia współdziałania digitalisu i wapnia. Autorzy ci stwierdzili, że oba te leki, wprowadzone do organizmu jednocześnie, wywołują zaburzenia. Powyższa teoria została potwierdzona przez Goldena i Bramsa, natomiast zaprzeczyli jej Nahum i Hoff. Wobec tej rozbieżności poglądów autorzy niniejszej pracy postanowili doświadczalnie sprawdzić, czy rzeczywiście występuje nadczułość na wapń u zwierząt przyjmujących digitalis.

Pierwszą serię doświadczeń wykonali autorzy na kotach wagi 2 kg, znieczulanych chloralozą przy zastosowaniu sztucznego oddechu. Otworzenie klatki piersiowej pozwalało na rejestrowanie skurczy komory i przedsionka. Zwierzęta podzielili autorzy na 2 grupy. Pierwszej (zwierzętom kontrolnym) wprowadzali dożylnie po 10 cm³ 10%-go roztworu glukonianu wapnia. Drugiej połowę śmiertelnej dawki digitalisu (infusum), a w kwadrans po tym tę samą, co i pierwszej grupie ilość glukonianu wapnia. Zanotowane krzywe wykazały, że zwierzęta, przyjmując uprzednio digitalis w dawkach nie wywołujących żadnych zmian rytmu i amplitudy skurczów, okazały się ogromnie czułe na zastrzyk glukonianu wapnia w dawce, która normalnie jest nie szkodliwa. W kilka sekund po wprowadzeniu glukonianu wapnia przedsionek zatrzymuje się gwałtownie, a skurcze komory ulegają zaburzeniom. W większości wypadków zwierzęta ginęły nie długo po tym zastrzyku.

Przy drugiej serii doświadczeń autorzy badali przy pomocy metody elektrokardiograficznej zmiany skurczy serca kotów pod wpływem glukonianu wapnia. Zwierzętom kontrolnym wprowadzali tylko tę sól, pozostałym zwierzętom wprowadzali ją po uprzednim podawaniu digitalisu. Przy rozmieszczaniu elektrod wzięli przednią prawą łapkę z tylną lewą łapką. Po wprowadzeniu dożylnym glukonianu wapnia pierwszej grupie kotów (kontrolnym) autorzy obserwowali bradykardię zatokową z przedłużeniem przewodnictwa przedsionkowo-zatokowego, zmniejszenie amplitudy krzywej R i stopniowe odwrócenie krzywej T. W końcu wystąpiły ekstrasystole komorowe, po nich krótki okres migotania komorowego, a wreszcie śmierć. Po wprowadzeniu glukonianu wapnia zwierzętom przyjmującym uprzednio digitalis autorzy zaobserwowali bezpośrednio po zastrzyku rytm ekstrasystoli, który zastępuje rytm zatokowy, o ile taki jeszcze istnieje. O ile to zastąpienie wystąpiło już pod wpływem samego digitalisu, to działanie glukonianu wapnia ogranicza się do zmiany morfologii uderzeń ektopicznych. W dalszym ciągu pojawiło się również i migotanie komorowe, po którym nastąpiła śmierć zwierzęcia.

Dzięki tej metodzie autorzy określili dokładnie moment zatrzymania się serca oraz śmiertelne dawki glukonianu wapnia tak u zwierząt normalnych, jak i u zwierząt, którym uprzednio podawano digitalis. Dawka śmiertelna dla zwierząt normalnych wynosiła 15 cm³/kg (roztwór 10%-wy), a dla zwierząt, którym na siedem godzin przed tym wprowadzono podskórnie dwie trzecie śmiertelnej dawki digitalisu, tylko 9,1 cm³/kg, co odpowiada 60%-om śmiertelnej dawki zwierzęcia normalnego.

Z przeprowadzonych powyżej doświadczeń wynika, że działanie digitalisu i wapnia sumuje się i może spowodować ciężkie zaburzenia serca i układu naczyniowego. Należy więc w terapii unikać łączenia tych dwóch leków.

Marb.

Wpływ morfiny na skurcze mięśnia pijawki, wywołane pochodnymi choliny. *E. Kahane* i *J. Levy.* (Influence de la morphine sur la contraction du muscle de sangsue par les dérivés de la choline). Comptes Rendus de la Société de Biologie 1939 r. Nr 4, str. 309—312.

W pracach poprzednich autorzy stwierdzili, że efedryna i antipiryna wzmacniają działanie acetylcholiny na grzbietowym pozbawionym nerwów mięśniu pijawki, podobnie jak to czyni cholina i ezeryna, choć w znacznie słabszym stopniu, niż ta ostatnia. Poza tym autorzy stwierdzili równoległość działania farmakodynamicznego i antiesterazowego tych substancyj in vivo i in vitro. Tematem niniejszej pracy jest wpływ morfiny na skurcze mięśnia pijawki, wywołane estrami choliny (mrówkowym, octowym, propionowym, izomasłowym, masłowym, benzoesowym, bromowodorowym, azotowym i karbaminowym), acetyl-β-metyl-choliną i etylowym estrem betainy. Wyżej podane związki wywołują skurcze grzbietowego pozbawionego nerwów mięśnia pijawki w stężeniu od $2,5 \times 10^{-7}$ do 10^{-4}. Dodatek 10 — 200 γ chlorowodorku morfiny do 20 cm³ roztworu Ringera, w którym jest zanurzony mięsień, wzmacnia skurcze wywołane estrami choliny: mrówkowym, octowym, propionowym i izomasłowym, natomiast osłabia lub znosi skurcze wywołane estrami choliny: mrówkowym, octowym, propionowym i izomasłowym, natomiast osłabia lub znosi skurcze wywołane acetyl-β-metyl-choliną, estrem etylowym betainy oraz masłowym, benzoesowym, bromowodorowym, azotowym i karbaminowym estrem choliny.

Związki, których działanie potęguje dodatek morfiny, są to właśnie związki łatwo hydrolizujące pod wpływem esterazy mięśnia pijawki. Ich działanie zmniejsza, lub znosi morfina, są to związki niehydrolizujące lub słabo hydrolizujące pod wpływem esterazy. Ezeryna słabo wzmacnia lub wcale nie wzmacnia ich działania.

Autorzy przerobili doświadczenia również i z ezerynowanym pozbawionym nerwów mięśniem pijawki i stwierdzili, że morfina w tym wypadku osłabia skurcze wywołane wszystkimi wyżej podanymi pochodnymi choliny.

Wracając do doświadczeń, wykonanych na mięśniu nie ezerynowanym, gdzie otrzymano pod wpływem morfiny dwa działania: wzmocnienie lub zniesienie skurczów, zależnie od ciała wywołującego te skurcze, autorzy tłumaczą wzmocnienie skurczów zahamowaniem cholinesterazy mięśnia pijawki.

Tak, jak przy ezerynie, użyta ilość morfiny nie jest zdolna zahamować w sposób widoczny całej esterazy mięśnia pijawki. I tak jak przy ezerynie w pewnym tylko stopniu występuje zahamowanie esterazy, wydzielonej do płynu z morfiną, w którym zanurzono mięsień pijawki.

Marb.

O oznaczaniu biologicznym małych ilości morfiny. *J. Lévy* i *Denise — G. Fichtenberg.* (Sur le dosage biologique de faibles quantités de morphine). Comptes Rendus de la Société de Biologie 1939 r. Nr 4, str. 312—316.

Przy oznaczaniu biologicznym małych ilości morfiny (50 do 100 γ) posługiwano się dotąd jedynie metodą Strauba, polegającą na t.zw. reakcji ogona myszek po zastrzyku małych ilości morfiny. Autorzy niniejszego artykułu opracowali metodę biologiczną oznaczania małych ilości morfiny opierając się 1) na antagonizmie acetyl-choliny i niektórych estrów choliny (ester kwasu bromowodorowego, karbaminowego, azotowego) w stosunku do morfiny na pozbawionym nerwów ezerynowanym lub nie mięśniu pijawki, 2) na nietrwałości hamującego działania morfiny.

Przy opracowywaniu metody autorzy wybrali ester choliny i kwasu bromowodorowego, przy którym kurczliwość mięśnia pijawki jest dostatecznie regularna, aby mogło wystąpić antagonistyczne działanie małych ilości morfiny. Szukając najkorzystniejszych warunków dla ilościowego określenia antagonizmu między morfiną a estrem kwasu bromowodorowego choliny autorzy ustalili że: użyte ilości morfiny nie powinny zmniejszać skurczów mięśnia pijawki więcej jak o 40%, działanie morfiny powinno utrzymywać się w ciągu 60 sekund, po każdym przemyciu mięśnia należy go pozostawić w spokoju na 7 minut. Po każdej próbie na antagonizm, aby mięsień powrócił do swej czułości początkowej należy dodawać do płynu Ringera ester bromowodorowy choliny w ilości 2½ raza większej niż na początku. Niektóre mięsnie pijawki w ogóle nie wracają do swej czułości początkowej po dodaniu morfiny. Czułość ich obniża się, względnie zwiększa się, jak to ma miejsce przy mięśniach przyzwyczajonych do działania estru bromowodorowego choliny. Mięśnie te można jednak użyć do oznaczania, jeśli początkowa dawka estru daje skurcze ani zbyt silne, ani zbyt słabe. W tym wypadku przy oznaczaniu wylicza się procent obniżenia skurczów i porównywuje się go z obniżeniami tej samej wielkości. Jednak przy wyliczaniu tym oznaczenie jest trudne i pracowite; czułość pozbawionych nerwów mięśni pijawki jest często nieregularna na początku doświadczeń; poza tym nie można na jednym i tym samym mięśniu wykonać więcej niż 7 — 8 badań na antagonizm.

Mimo tych trudności udało się autorom opracować metodę obliczania małych ilości morfiny. Używano nadchloranu estru bromowodorowego choliny w roztworze $^1/_{2000}$ i chlorowodorku morfiny w stężeniu $^1/_{10000}$. Pozbawiony nerwów grzbietowy mięsień pijawki preparowano według metody Minza i zanurzano w 20 cm³ roztworu Ringera z dopływem powietrza. Nadchloran estru bromowodorowego choliny stosowano w ilości 75 — 175 γ, która to ilość w przeciągu 3 minut dawała skurcze mięśnia o określonej krzywej (4 — 6 cm wysokości). Po każdej dawce estru przemywano mięsień. Po 7 minutach dodawano do roztworu, w którym zanurzono mięsień, odpowiednie ilości chlorowodorku morfiny, aby obniżyć o 20 — 40% skurcze pierwotne. W 60 sekund po dodaniu morfiny (bez przemywania) początkowa dawka estru bromowodorowego choliny daje skurcze, które rejestruje się w ciągu 3 minut; mięsień przemywa się dokładnie; po 7 minutach ester choliny w dawce 2½ raza większej od początkowej daje skurcze rejestrowane w ciągu 1 — 1½ minuty. Autorzy polecają używanie wzorca przy powyższym oznaczeniu oraz powtórzenie jednego badania na 2 — 3 mięśniach, a z otrzymanych wyników wyliczenie średniej. Błąd doświadczalny nie przekracza 20 — 25%. Przy pomocy metody tej można oznaczać morfinę w ilości od 0,01 do 0,05 mg. *Marb.*

Oznaczanie witaminy B_1 i B_2 w tkankach roślinnych. *H. Flavier* i *L. Genevois.* (Dosage des vitamines B_1 et B_2 dans les tissus végétaux). Comptes Rendus de la Société de Biologie. 1939 r. Nr 5, str. 497—499.

Autorzy oznaczali aneurinę (witaminę B_1) w wyciągach roślinnych przy pomocy metody Jansena, zmodyfikowanej przez Westenbrinka i Goudsmita. Części roślinne wyciągali 5%-owym roztworem kwasu trójchlorooctowego lub decinormalnym kwasem solnym. Soki owocowe badali bezpośrednio. Płyn wirowano i sączono. Do dziesięciu cc przesączu dodawano 0,02 gr ziemi okrzemkowej, wstrząsano energicznie i wirowano. Zaabsorbowaną na ziemi okrzemkowej witaminę wypłukiwano eterem, a po tym etanolem. Dodawano następnie 2 cc metanolu, 1 cc roztworu $^1/_7$ normalnego sody, jedną kroplę 1%-ego

żelazocyjanku potasu, wstrząsano i wyciągano natychmiast 10-ciu cc chloroformu. W środowisku alkalicznym żelazocyjanek utlenia aneurinę do tiochromu, który posiada silną niebieską fluorescencję. Ponieważ tiochrom z kolei może być bardzo szybko utleniony, należy go wyciągać natychmiast odczynnikiem. Jansen używał w tym celu izobutanolu. Autorzy niniejszej pracy stosowali chloroform, ponieważ ten izobutanol, jakim rozporządzali, lekko fluoryzował. Porównywano następnie fluorescencję tiochromu w chloroformie z fluorescencją roztworów wzorcowych, otrzymanych z witaminy B_1 po poddaniu jej takim samym przeróbkom, jak wyciągi z surowców roślinnych. Światło Wooda otrzymywano przy pomocy lampy Philora Philipsa. Autorzy znaleźli następujące ilości witaminy B_1 i B_2 w świeżych roślinach.

Ilości witaminy B_1 i B_2 w miligramach na kgr.

	B_1	B_2
Kapusta		
liście zewnętrzne	0,1 — 0,2	0,4 — 0,5
liście środkowe	0,3 — 0,5	0,4 — 0,5
Sałata		
liście zewnętrzne	0,2 — 0,3	0,3 — 0,8
liście środkowe	0,2 — 0,3	0,6 — 0,8
Cykoria	0,2 — 0,3	0,2 — 0,3
Karczochy		
przylistki zewnętrzne	0,2	0,05
przylistki środkowe	0,03	0,05 — 0,01
Cebula świeża		
liście zielone	0,15	0,05
łuski	0,1	0,15
Groszek zielony ziarna	1 — 2	0,3 — 0,5
Fasola w strączkach	0,35	0,75
Pomidory		
bardzo dojrzałe	1	0,5
słabo dojrzałe	0,3	0,1
Gruszki	0,2	0,07
Jabłka	0,1	0,05
Brzoskwinie zielone	0,2	0,07

Witaminę B_2 oznaczano według metody Warburga, zmodyfikowanej w 1934 r. przez jednego z autorów niniejszej pracy. Wyciągi roślinne traktowano decinormalnym roztworem sody i naświetlano lampą rtęciową z odległości 30 cm. Utworzony związek wyciągano chloroformem po zakwaszeniu kwasem solnym. Następnie porównywano żółtą fluorescencję lumiflawiny z fluorescencją wzorcowych roztworów witaminy B_2 (laktoflawiny). Otrzymane wyniki podali autorzy na tablicy zamieszczonej powyżej.

Marb.

Przeobrażenia witamin B_1 i B_2 podczas dojrzewania winogron w okresie fermentacji alkoholowej. *H. Flavier* i *L. Genevois.* (Evolution des vitamines B_1 et B_2 au cours de la maturation du raisin et de la fermentation alcoolique). Comptes Rendus de la Société de Biologie. 1939 r. Nr 5, str. 499—500.

Posługując się powyżej opisanymi metodami autorzy stwierdzili, że zielone winogrona są względnie bogate w witaminę B_1 (0,5 — 0,8 mgr/kgr) i względnie ubogie w witaminę B_2 (0,05 mgr/kgr). Dojrzałe winogrona zawierają mniej witaminy B_1 (0,2 — 0,4 mgr/kgr) przy tej samej ilości witaminy B_2 co w zielonych winogronach. Autorzy poddawali sok z winogron fermentacji i stwierdzili nagły spadek witaminy B_1. Ilość witaminy B_1 spadła czterokrotnie, podczas gdy witaminy B_2 podniosła się cztero lub pięciokrotnie. Po ukończonej

fermentacji sok zawierał witaminy B_1 0,05 — 0,1 mgr na litr i witaminy B_2 0,3 — 0,5 mgr/litr. W winach przechowywanych przez czas dłuższy autorzy stwierdzili tę samą ilość witaminy B_1 i tę samą, lub nieco mniejszą ilość witaminy B_2. Ten spadek witaminy B_2 podczas przechowywania wina autorzy przypisują wpływowi światła. Dlatego w praktyce wina powinny być przechowywane w ciemności.

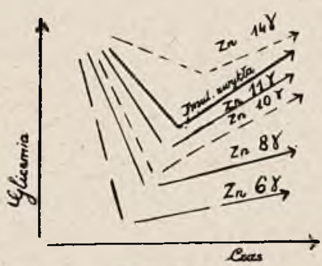
Znikanie witaminy B_1 podczas fermentacji zgadza się z dwoma spostrzeżeniami innych autorów. Pierwsze, poczynione przez Genevois i Brisou dotyczy czynnika Z, który to czynnik, obecny w soku winogronowym, pobudza fermentację alkoholową, w czasie której znika w większej części. Drugie, poczynione przez Schultza, Atkina i Freya dotyczy witaminy B_1, której uczeni ci przypisują własności czynnika Z, zwiększania szybkości fermentacji alkoholowej, którą to własnością odznaczają się niektóre aminopyrimidinowe pochodne witaminy B_1.

Marb.

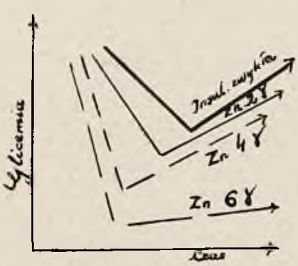
Hypoglikemia pod wpływem insuliny strąconej wodorotlenkiem cynku.
E. Aubertin, L. Servantie i *C. Chassagnette.* (Action hypoglycémiante, chez l'animal normal, de l'insuline entrainée par un précipité d'hydrate de zinc). Comptes Rendus de la Société de Biologie. 1939 r. Nr 5, str. 484—488.

Od czasu gdy Scott dowiódł, że dodatek małych ilości soli cynku do insuliny potęguje jej własności obniżania ilości cukru, wielu autorów szukało najodpowiedniejszej dawki soli cynku. We wszystkich jednak poszukiwaniach sole cynku rozpuszczano poprostu w insulinie. Autorzy niniejszej pracy stwierdzili, iż przy dodaniu soli cynku w postaci wodorotlenku tworzy się ciężki osad, który pociąga za sobą czynnik działający w insulinie. Ten strąt insulino-cynkowy posiada aktywność o wiele wyższą od insuliny, w której rozpuszczono sól cynkową.

W badaniach wstępnych autorzy znaleźli na królikach, iż dawkę cynku rozpuszczonego w insulinie, dającą najsilniejsze i najtrwalsze obniżenie cukru we krwi, jest 6 γ na jednostkę insuliny. Te same badania powtórzyli autorzy z siedmiu preparatami strątu insulino-cynkowego (2, 4, 6, 8, 10, 11, 14 γ cynku na jednostkę insuliny) wstrzykując go podskórnie królikom głodzonym od 16 godzin po 3 jednostki na zwierzę biorąc po 4 króliki przy każdym stężeniu. Ósma czwórka zwierząt otrzymała po 3 jednostki zwykłej insuliny. Badania powyższe wykazały iż i w tym wypadku najsilniej obniża ilość cukru we krwi cynk w ilości 6 γ na jednostkę insuliny.



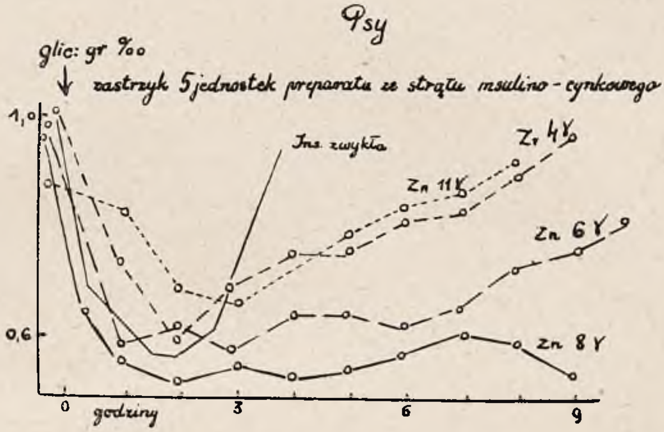
strąt insulino-cynkowy



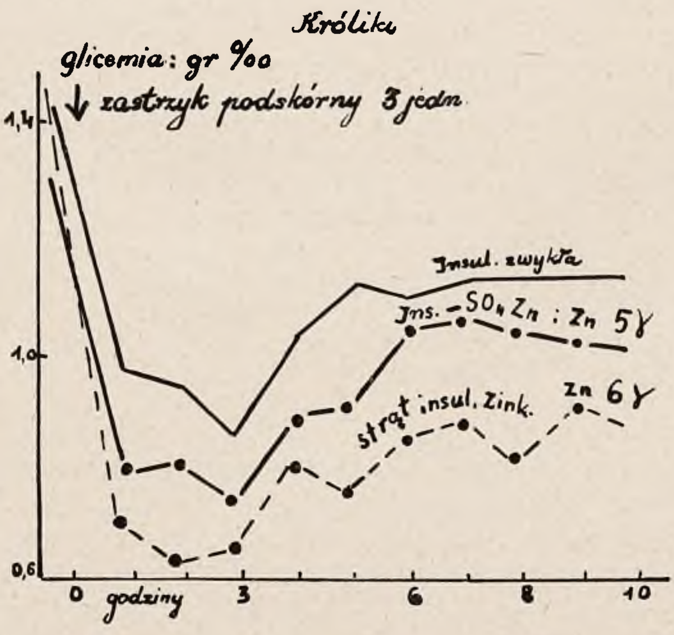
strąt insulino-cynkowy

Każda krzywa przedstawia średnią czterech krzywych otrzymanych w każdej grupie zwierząt.

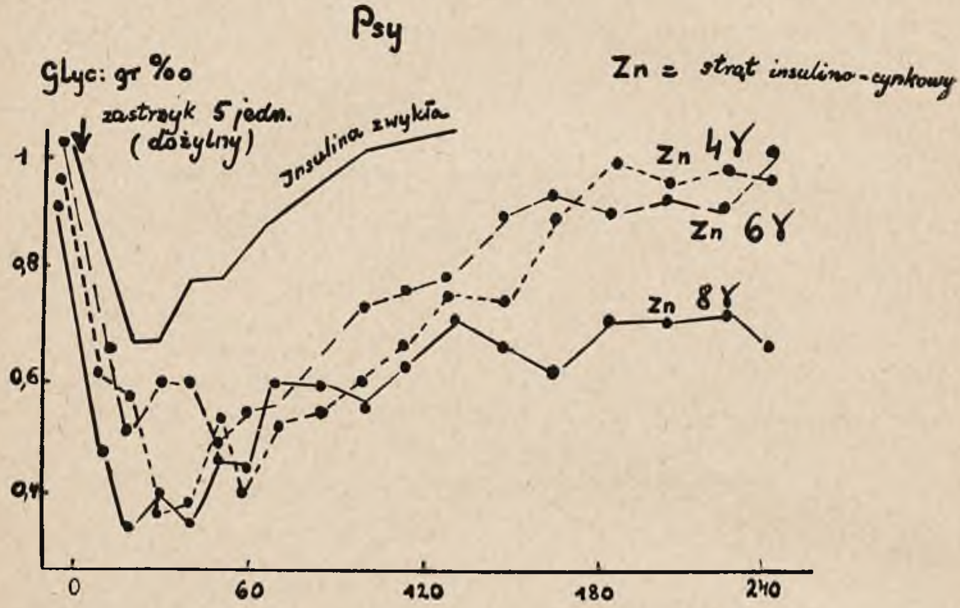
Podobne badania wykonali autorzy na grupie złożonej z trzech psów, którym zastrzykiwano podskórnie w czterech odstępach ośmiodniowych po wygłodzeniu ich przez 12 godzin za każdym razem po 5 jednostek preparatów przygotowanych ze strątu insulino-cynkowego. Preparaty te zawierały 4, 6, 8 i 11 γ cynku na jednostkę insuliny. Za piątym razem zastrzyknięto samą insulinę. W tym wypadku autorzy stwierdzili, że najodpowiedniejszą dawką cynku jest 8 γ na jednostkę insuliny.



W dalszym ciągu autorzy zastrzykiwali podskórnie: pierwszej grupie królików, złożonej z 4-ch zwierząt, po 3 jednostki strątu insulino cynkowego (6 γ cynku na jednostkę insuliny), drugiej grupie z czterech królików po 3 jednostki insuliny z cynkiem rozpuszczonym w niej (również 6 γ na jednostkę insuliny), a trzeciej grupie po 3 jednostki samej insuliny. Badanie to dowiodło, że przy tej samej ilości cynku strąt insulino-cynkowy działa silniej i dłużej niż cynk rozpuszczony w insulinie (fig. 3).



Następnie autorzy przeprowadzili badania na dwóch psach głodzonych od 12 godzin, którym w czterech odstępach ośmiodniowych wprowadzali dożylnie po 5 jednostek preparatów ze strątów insulino-cynkowych, zawierających 4, 6 i 8 γ cynku, porównywując wyniki z działaniem czystej insuliny (fig. 4).



Jak widać z powyższego wykresu strąty insulino-cynkowe, wprowadzone dożylnie, dają hypoglikemię silniejszą i dłużej trwającą, niż sama insulina. Najodpowiedniejszą dawką jest tu 8 γ na jednostkę insuliny.

Aby przygotować strąt insulino-cynkowy, zawierający 8 γ cynku na jednostkę insuliny, autorzy do dwóch cc roztworu siarczanu cynku, zawierającego 0,0004 cynku na 1 cc, dodawali ½ cc sody decinormalnej. Otrzymali w ten sposób zawiesinę strątu wodorotlenku i węglanu cynku. Do 2,5 cc tej zawiesiny dodawali 2,5 cc insuliny, zawierającej 40 jednostek w 1 cc. Otrzymali natychmiast ciężki osad, którego emulsja zawierała 20 jednostek w 1 cc. Zastrzykując królikom po 2 cc płynu z ponad osadu autorzy stwierdzili wielokrotnie, że płyn ten nie zawiera insuliny i że czynnik obniżający ilość cukru we krwi został porwany wraz z osadem.

Streszczając wyniki swej pracy autorzy podają:

1) Cynk, dodany do insuliny, dawał najsilniejszą i najtrwalszą hypoglikemię w dawce 6 γ na jednostkę insuliny u królika i 8 γ na jednostkę u psa.

2) Przy tej samej najkorzystniejszej dawce cynku insulina działa lepiej i dłużej, o ile była ona strącona wraz z wodorotlenkiem i węglanem cynku niż normalna insulina, w której rozpuszczono sól cynkową. *Marb.*

Wpływ witaminy C na glikemię u zdrowego człowieka. *E. Azerard, J. Levin* i *R. Brochemin.* (Action de la vitamine C sur la glycémie chez l'homme normal). Comptes Rendus de la Société de Biologie. 1939 r. Nr 6, str. 521—531.

Stoicescu i Gingold zaobserwowali dość znaczny spadek glikemii tak po przyjęciu doustnym, jak i po dożylnym zastrzyku 250 mgr kwasu askorbinowego.

Stepp zaobserwował spadek glikemii jedynie po zastrzyku dożylnym, a Pfleger i Scholl nie stwierdzili go nawet po zastrzyku dożylnym.

Autorzy niniejszej pracy przeprowadzili badania na jedenastu ludziach zdrowych, względnie wracających do zdrowia po chorobie nie wywołującej zmiany ilości cukru we krwi. Ludzie ci otrzymywali normalne pożywienie szpitalne. W przeddzień doświadczenia nie przyjmowali pokarmu od zmierzchu i zachowywali zupełny spokój. Glikemię oznaczano bezpośrednio przed zastrzykiem dożylnym kwasu askorbinowego, a następnie co pół godziny w ciągu 2 godzin po zastrzyku.

I. Pięciu ludzi otrzymało po 250 mgr kwasu askorbinowego t.j. dawkę stosowaną przez autorów wymienionych na wstępie. U czterech w ciągu dwóch godzin po zastrzyku glikemia utrzymywała się na tym samym poziomie, jedynie u piątego autorzy stwierdzili znaczny spadek glikemii (do 16% w ciągu pierwszej godziny). Było to jedyne obniżenie glikemii w całej grupie badanej. Autorzy nadmieniają, że przy dalszych doświadczeniach ten sam osobnik po zastosowaniu wyższej dawki kwasu askorbinowego nie wykazał najmniejszego spadku glikemii.

II. Aby przekonać się, czy rozbieżność między wynikami wyżej cytowanych autorów nie wynika z różnicy użytych preparatów, autorzy niniejszej pracy sprowadzili witaminę C kilku firm. Po przerobieniu odpowiednich prób otrzymali identyczne wyniki, jak przy pierwszym preparacie t.j. w żadnym wypadku nie stwierdzili obniżenia glikemii.

III. Autorzy zastosowali dawkę 250 mgr u pięciu ludzi i 300 mgr u trzech ludzi, poza tym dawki niższe lub wyższe od podanych powyżej u trzech ludzi, a mianowicie u pierwszego i drugiego po 50 mgr kwasu askorbinowego a u trzeciego 600 miligramów. U pierwszego z tych ludzi stwierdzono spadek glikemii o 12%, u drugiego lekkie podwyższenie glikemii, również o 12%. U trzeciego glikemia utrzymywała się na stałym poziomie. Autorzy nadmieniają, że był to ten sam pacjent, któremu przy pierwszej serii doświadczeń wprowadzono 250 mgr kwasu askorbinowego, a u którego stwierdzono spadek glikemii o 16%.

IV. Ludzie badani dostawali normalne szpitalne pożywienie tj. nie pozbawione zupełnie witaminy C, jednak nie zanadto bogate w tę witaminę zwłaszcza, że doświadczenia przeprowadzone były w listopadzie i grudniu. Można było więc przypuszczać, że stan hypowitaminowy wpływa na negatywne wyniki doświadczeń. Aby rozstrzygnąć tę wątpliwość, autorzy nasycili dwóch osobników kwasem askorbinowym wprowadzając im do przewodu pokarmowego dziennie po 300 mgr, co w ciągu sześciu dni wyniosło po 1800 mgr na osobę. Na siódmy dzień dokonali prób w warunkach opisanych powyżej — zastrzyknęli dożylnie 250 i 300 mgr witaminy C. I w tym wypadku nie otrzymali spadku glikemii.

Wobec powyższego autorzy stwierdzają zgodnie z Pflegerem i Schollem, że kwas askorbinowy nie posiada żadnego wpływu na glikemię u ludzi zdrowych.

Marb.

Wpływ hydrocinchonidyny na rozszerzanie naczyń. *Raymond-Hamet.* (Effets vaso-dilatateurs de l'hydrocinchonidine). Comptes Rendus de la Société de Biologie. 1939 r. Nr 5, str. 429—430.

Hydrocinchonidyna jest jednym z drugorzędnych alkaloidów Cinchona. Alkaloid ten posiada zdolność silnego obniżania ciśnienia krwi. Aby wyjaśnić mechanizm jego działania autor badał działanie hydrocinchonidyny na naczyniach według metody Schiffa, którą sam odpowiednio zmodyfikował. Wszyst-

kie wykonane badania dowiodły zgodnie, że hydrocinchonidyna silnie rozszerza naczynia. Doświadczenia wykonywał autor na psach znieczulanych chloralozą (12 cgr na kg wagi zwierzęcia) po usunięciu wpływu nerwów błędnych, zastosowaniu sztucznego oddechu i wprowadzeniu dożylnym polyanetholsulfonatu sodu w celu uniknięcia skrzepów krwi. Zmiany ciśnienia tętniczego rejestrował autor przy pomocy manometru rtęciowego. Siarczan hydrocinchonidyny w ilości 2 mgr (pies wagi 24,5 kg), rozpuszczany w 2 cm^3 roztworu fizjologicznego chlorku sodu, wprowadzał do rozgałęzienia arteria femorali. Mimo silnego obniżenia ciśnienia natychmiast po wprowadzeniu hydrocinchonidyny stwierdził autor dwukrotne zwiększenie przepływu krwi odpowiedniej vena femoralis.

Ponieważ obniżenie ciśnienia, wywołanego hydrocinchonidyną, nie można przypisać wyłącznie zwiększonemu przepływowi krwi przez vena femoralis i ponieważ nawet ślad alkaloidu nie dostał się do obiegu ogólnego, autor tłumaczy działanie podciśnieniowe tego alkaloidu rozszerzeniem naczyń obwodowych. Ponieważ rozszerzenie naczyń obwodowych zaobserwował autor również u zwierzęcia atropinizowanego, wobec tego uważa, że nie można go przypisywać działaniu na wazodilatatory parasympatyczne. Trudno stwierdzić, czy jest ono zależne od zahamowania wazokonstriktorów sympatycznych, czy od drażnienia wazodilatatorów sympatycznych, czy wreszcie od hypotonus samego mięśnia naczyniowego. Mimo wielu prac różnych uczonych mechanizm rozszerzania naczyń nie jest wyjaśniony.

W każdym razie przerobione przez autora doświadczenia wskazują, że obniżenie ciśnienia, wywołane hydrocinchonidyną zależy, jeśli nie wyłącznie, to przynajmniej po większej części od rozszerzenia naczyń, wywołanego przez ten alkaloid. *Marb.*

O biologicznym badaniu estru krotonowego betainy. *E. Strack* i *K.* ***Försterling.*** (Über die biologische Wirkung der Ester des Crotonsaürebetains). Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, Band 257, Heft 1, str. 1—11.

Do betain, występujących w mięśniach prążkowanych u ciepłokrwistych, zalicza się obok karnityny o wzorze $(CH_3)_3N(OH) \cdot CH_2CHOH \cdot CH_2COOH$ również i występującą w małych ilościach betainę kwasu krotonowego o wzorze $(CH_3)_3N(OH) \cdot CH_2CH = CH \cdot COOH$. Betaina kwasu krotonowego może powstawać z karnityny przez odczepienie wody, a po przyłączeniu wody w mięśniach przechodzi z powrotem w karnitynę.

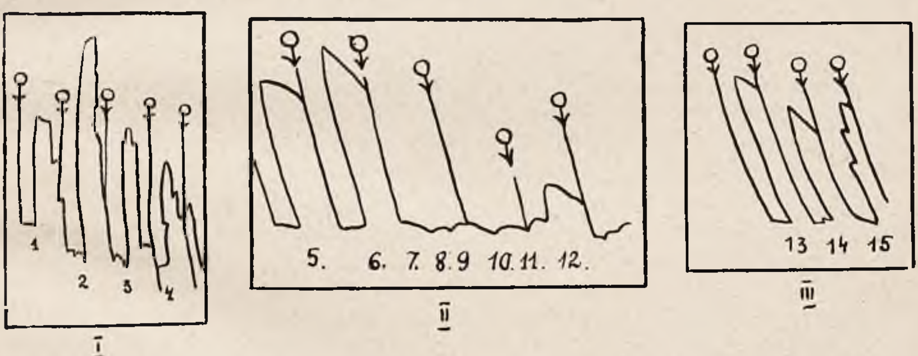
Wiadomo, że betainy tylko w słabym stopniu działają na takie narządy jak serce i mięśnie. Mogą one jednak tworzyć pochodne o dużej aktywności. Działanie betainy jako trzeciorzędnej zasady zależy od jej grupy karboksylowej. Przy estryfikacji tej grupy aktywność bardzo znacznie wzrasta. Z pomiędzy estrów karnityny, acetylokarnityny i betainy kwasu krotonowego najbardziej aktywnym jest ester betainy i kwasu krotonowego. Autorzy przeprowadzili badania z dwoma estrami krotonowymi betainy: etylowym i metylowym.

Dotychczas stwierdzono w mięśniach bardzo aktywne związki o działaniu podobnym do działania acetylcholiny. Badając cholinę i acetylcholinę na drodze biologicznej, autorzy stwierdzili powstanie małych ilości estru betainy. Stwierdzili oni również, że wysoka temperatura, znaczne odchylenie od lekko kwaśnej reakcji, środki odwadniające, oraz acetylowanie przeprowadzają karnitynę w ester krotonowy betainy. Poza tym kwaśne sole betainy dają się łatwo estrować przy pomocy absolutnego alkoholu. Inaczej mówiąc przy oczyszczaniu choliny może również powstać ester betainy kwasu krotonowego. Przez

acetylowanie choliny wzrasta jej aktywność 1000 do 100000 razy zależnie od użytego narządu. Po zestrowaniu betainy kwasu krotonowego siła działania wzrasta jeszcze więcej, 500 do 500000 razy, pomimo, że ciało początkowe jest mniej aktywne niż cholina. Cholina i acetylcholina muszą odgrywać bardzo dużą rolę dzięki swojemu działaniu drażniącemu, albowiem siła działania tych dwóch związków jest bardzo różna, a mogą one łatwo przechodzić jeden w drugi. Autorzy podkreślają, że ester przez nich badany jest bardziej odporny na działanie hydrolityczne niż acetylcholina, albowiem jego roztwory wodne zachowują swoją aktywność znacznie dłużej niż roztwory acetylocholinowe. Ester etylowy jest nieco mniej trwały niż ester metylowy.

Ester betainy i kwasu krotonowego, a szczególnie ester metylowy posiadają działanie biologiczne podobne do działania acetylocholiny. Ester badano na sercu żaby, jak również na innych narządach. Ester metylowy drażni serce żaby już w bardzo małych stężeniach, natomiast ester etylowy nie drażni wcale. Działanie estru etylowego, podobne do atropiny, zależy od grupy etylowej. Ester etylowy betainy i kwasu krotonowego w stężeniach, nie działających na serce, drażni bardzo silnie poprzecznie prążkowany rectus żaby. Ciekawie zachowuje się ten środek względem jelita myszy. Na mięśniu tym ester etylowy wykazuje 30 razy słabsze działanie niż ester metylowy, natomiast na odbycie żaby i na mięśniu pijawki tylko 2 razy słabsze.

Autorzy przeprowadzili badania biologiczne estru na czterech organach: jelicie myszy, sercu żaby, mięśniu pijawki oraz odbycie żaby. Czułość organów badali wobec choliny, albowiem z tym preparatem wykonywano dużo doświadczeń i spodziewano się otrzymać pewne wyniki. Wyniki badań na jelicie myszy przedstawiono na fig. 1.



I jelito myszy: 1. 139-γ% ester etylowy, 2. 0,5-γ% acetylocholina, 3. 0,25-γ% acetylocholina, 4. 1,8 γ-% ester metylowy betainy i kwasu krotonowego. II. wycinek jelita: 5. jak podano w 4, 6. 0,125 γ-% acetylcholina, 7. 100 γ-% atropina, czas działania 5 minut, 8., 9., 10., 11. jak pod 5 i 6., 12. 0,5 γ-% acetylcholina. III. wycinek jelita: 13. 0,25 γ-% acetylcholina, 14. 17,9 mg-% betaina kwasu krotonowego, 15. jak pod 13. ♀ = 3 razy każdorazowo po 1 minucie przemywano.

Jak wynika z wykresu ester działa podobnie do acetylcholiny, jednakże, aby otrzymać tę samą siłę działania, należy użyć betainometylowego estru kwasu krotonowego 10 — 20 razy, a estru betainoetylowego kwasu krotonowego 500 razy więcej niż choliny. Ester samej betainy i kwasu krotonowego działa bardzo słabo. Atropina znosi działanie estrów betainy.

Przy badaniu estrów na sercu Strauba metodą porównawczą z acetylcholiną okazało się, że ester metylowy działał 2 — 22 razy słabiej od acetylcholiny. Przy użyciu razem acetylcholiny i estru metylowego, działanie tych dwóch środków sumuje się. Działanie estru metylowego w stosunku do działania ace-

tylcholiny występuje nieco później, ale trwa też nieco dłużej. Atropina usuwa to działanie. Ester etylowy, użyty w dawce działającej na inne organy, nie działa na serce. Większe stężenia dają bardzo wyraźne działanie. Działanie to daje się usunąć przez przemycie. Póki istnieje działanie estru etylowego betainy i kwasu krotonowego, zwłaszcza w dużym stężeniu, ester metylowy, ani też acetylcholina nie mają wpływu na serce.

Roztwory estru krotonowego betainy w stężeniu 0,2% nie działały na serce. W stężeniu 0,5% wywoływały przemijające wzmożenie skurczy, a w stężeniu 1 — 2% porażały serce.

Na mięśniu pijawki porównywali autorzy działanie badanego preparatu z 0,5 — 25 γ%-ymi roztworami acetylcholiny, przy czym mięsień najpierw uczulali fizostigminą. Autorzy zaznaczają, że badanie na mięśniu pijawki było trudne, gdyż obie krzywe różniły się między sobą. Lepiej nadał się do tego celu mięsień z odbytu żaby. Tak przy badaniu na mięśniu pijawki, jak i na rectus żaby doszli autorzy do podobnych wyników: ester metylowy działa 2 — 10 razy słabiej od acetylcholiny, ester etylowy działa 2 — 3 razy słabiej od estru metylowego.

Streszczając w zakończeniu wyniki swej pracy autorzy podają, że przeprowadzono badania nad betainą kwasu krotonowego, oraz jego estrami używając do badania chlorków. Przygotowywano 3%-we wodne roztwory estrów. Z tych zasadniczych roztworów przygotowywano roztwory do użytku przez rozcieńczanie ich roztworami izotonicznymi dla odpowiednich narządów. Przy betainie kwasu krotonowego musiano usunąć najpierw charakter kwasowy. W tym celu przygotowano roztwór z 1 grama chlorowodorku betainy kwasu krotonowego i małej ilości wody, neutralizowano wobec lakmusu przy pomocy 33%-ego roztworu ługu sodowego i dopełniano wodą do 5 cm^3. Ten 20%-wy roztwór rozcieńczano roztworem izotonicznym do stężeń potrzebnych. Jako preparatu porównawczego używano jodku acetylcholiny. Odpowiednie organy do badania przygotowywano według ogólnie znanych zasad. Jelito myszy, mięsień pijawki, oraz odbyt żaby zawieszano w kąpieli o pojemności 20 cm^3. Do tej kąpieli wprowadzano roztwór badany w ilości 1 cm^3. Czułość odbytu żaby w stosunku do badanego środka nie zmieniła się podczas badania w przeciągu 7 — 8 godzin. Uczulanie mięśnia przy pomocy fizostigminy trwało jedną godzinę, następnie badano wpływ acetylcholiny. Pomiędzy poszczególnymi dawkami zatrzymywano kimografion i przemywano trzy razy w odstępach dwuminutowych kąpiel, a następnie dodawano 50 γ fizostigminy na przeciąg 11 minut. Po puszczeniu w ruch kimografionu zaznaczano w ciągu 3 minut normę, a następnie wprowadzano do kąpieli roztwór badany i pozostawiano na 12 minut, 30 minut lub 2 godziny, po czym przemywano jak początkowo. Serce Strauba pracowało odżywiane płynem Göthlina. Po każdej dawce przemywano serce dwa razy w odstępach półtorej minuty. *Marb.*

WSKAZÓWKI PRAKTYCZNE

Niebezpieczeństwo wybuchu eteru w zależności od jego czystości. *J. Tandberg.* (Reinheit des Aethers und Explosionsgefahren). Deutsche Apotheker Zeitung 54 145—146 (1939).

Zeszłego roku wydarzyła się w Sztokholmie eksplozja eteru przy odparowywaniu ekstraktu eterowego (ca 100 ccm) z erlenmeyerki na płytce metalowej, elektrycznie ogrzewanej, przy czym temperatura płytki wynosiła 160⁰. Kiedy w kolbce znajdowało się około 20 ccm płynu i chemik chciał wyłączyć prąd, nastąpiła gwałtowna eksplozja; odłamki szkła poraniły pracującego, przy czym stracił on zupełnie wzrok.

Od czasu do czasu znajdujemy w literaturze opisy gwałtownych eksplozyj eterowych, które częściowo pochodzą od zmieszania eteru z powietrzem, ale głównie powstają one podczas odpędzania eteru z ekstraktów przy wyższej temperaturze wzgl. przy suszeniu. Wobec niebezpieczeństwa jakie grozi przy tym otoczeniu autor zwraca na nie uwagę aptekarzom, którzy często robią ekstrakty eterowe, celem oznaczenia suchej pozostałości.

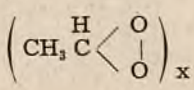
Ciała znajdujące się w zanieczyszczonym eterze powodujące eksplozje, należą do typu nadtlenków. *Wieland* znalazł w resztkach eterowych nadtlenek dwuoksyetylowy, który może utworzyć się w sposób następujący:

$$\text{I.}\quad \underset{\textit{eter}}{CH_3CH_2\cdot O\cdot CH_2CH_3} + O \longrightarrow \underset{\textit{eter etylowinylowy}}{CH_3CH_2\cdot O\cdot CH=CH_2} + H_2O_2$$

$$\text{II.}\quad CH_3CH_2\cdot O\cdot CH=CH_2 + H_2O \longrightarrow \underset{\textit{alkohol}}{CH_3CH_2OH} + \underset{\textit{aldehyd octowy}}{CH_2=CHOH(\sim CH_3CHO)}$$

$$\text{III.}\quad \begin{array}{c} CH_3CHO \qquad OHC\cdot CH_3 \\ +\ H_2O_2 \end{array} \longrightarrow \underset{\textit{nadtlenek dwuoksyetylowy}}{\begin{array}{ccccccc} & H & & & H & & \\ CH_3 & C & -O-O- & & C & - & CH_3 \\ & | & & & | & & \\ & OH & & & OH & & \end{array}}$$

Właściwym ciałem, które wywołuje eksplozje jest spolymeryzowany nadtlenek etylidenowy, znajdujący się w resztkach eterowych. Syntetycznie otrzymał go *Rieche* z aldehydu octowego i H_2O_2.



Celem wykazania nadtlenków w eterze do narkozy służy próba (wg D. A. B.) ze świeżo przygotowanym roztworem KJ. Po trzech godz. roztwór nie może zabarwić się na odcień żółtawy. Kwas wanado-siarkowy nie może wykazać zabarwienia czerwonego. Badanie eteru na obecność nadtlenków jest wskazana ze względu na toksyczność zanieczyszczeń przy narkozie. Prof. *Stamm* stwierdza słusznie, że i zwykły eter nie powinien zawierać nadtlenków, gdyż te wskazują na jego rozkład. Wprowadził on jako odczynnik służący do wykazania nadtlenków w eterze roztwór alkaliczny fenolftaleiny zredukowanej cynkiem; odczynnik ten używa się także do wykazania śladów krwi w moczu wg *E. Meyera*. Ilość eteru potrzebna do oznaczenia wynosi 1 ccm.

Przyrządzanie odczynnika:

10 gr NaOH rozpuszczamy w kolbce w 10 cm^3 wody, dodajemy 1 gr fenolftaleiny 5 gr pyłku cynkowego i ogrzewamy wstrząsając na łaźni wodnej aż do całkowitego odbarwienia (około 20 min.). Po odbarwieniu dodajemy powoli 25 cm^3 wody i sączymy na gorąco przez azbest. Dopełniamy do 50 cm^3 i przechowujemy w ciemności w szczelnym naczyniu. Celem zrobienia próby dodajemy do probówki (∅ 9 mm dług. 75 mm) oczyszczonej stężonym H_2SO_4, 2 ccm wody przegotowanej i ochłodzonej, 1 kroplę odczynnika (zredukowanej fenolftaleiny), 1 kroplę 0,1% $CuSO_4$; po zmieszaniu nadwarstwiamy 1 ccm badanego eteru. Na białym tle obserwujemy, czy nie nastąpiło różowe zabarwienie, które wskazuje obecność nadtlenków. Celem oczyszczenia większych ilości eteru poleca *Brandt* trzymać go nad roztworem siarczanu żelazawego i rozc. H_2SO_4. Według *Bruce* można eter oczyścić zostawiając go przez kilka tygodni nad techn. KOH.

Eter rozkłada się pod wpływem światła i powietrza; należy go przechowywać w naczyniach ciemnych. *Neu* ostrzega przed przechowywaniem eteru w blaszankach, gdyż tam rozkłada się najprędzej.

Najbezpieczniej można odparowywać eter umieszczając kolbę w wodzie i ostrożnie ogrzewając. *Br.*

ORGANOPREPARATYKA

Izolowanie sperminy w postaci flawianianu. *H. Fuchs.* (Isolierung von Spermin als Flavianat). Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie. 1939 r. Band 257, Heft 2, 3, 4.

Do izolowania sperminy z narządów może być używany spermino-dwu-flavianian, związek dotychczas nie opisywany, bardzo trudno rozpuszczalny w wodzie (0,003 g w 100 cm³ wody przy 22,5°). Po zadaniu roztworu soli sperminy kwasem flavianowym w nadmiarze, otrzymuje się jasno-żółty osad, który po odsączeniu tworzy zbitą masę i daje się bez rozkładu przekrystalizować z wody. Jest to spermino-cztero-flavianian. Podczas gotowania tego osadu w dużej ilości wody otrzymuje się roztwór, przy czym połowa kwasu flavianowego odczepia się. Po ostudzeniu i pozostawieniu na dłuższy czas w zimnym miejscu, tworzy się drobno-ziarnisty czerwono-żółty osad, z którego przez przekrystalizowanie otrzymuje się czysty spermino-dwu-flavianian. Substancja ta zwęgla się w temp. 290 — 300°. Przy izolowaniu sperminy z wyciągów z narządów nie zawsze udaje się otrzymać ten flavianian w postaci zupełnie czystej. Do czystego preparatu dochodzi się przez rozkład flavianianu, a następnie strąca się kwasem pikrynowym spermino-cztero-pikrynian. W ten sposób osiągnięto z mieszaniny frakcji histydynowej i argeninowej wyciągu z 54-ch kilogramów świeżej wołowej wątroby 1,8 g trudnorozpuszczalnego czerwono-żółtego flavianianu. Z tego po rozłożeniu wodą barytową otrzymano zasadę, którą zakwaszano wobec czerwieni kongo kwasem pikrynowym. Otrzymano 1,6 pikrynianu, który wielokrotnie oczyszczony rozkładał się przy temp. 244°. Z tego pikrynianu otrzymano zasadę jako czysty preparat sperminy. Związek ten przy gotowaniu z węglanem miedzi dał piękne ciemno-fioletowe zabarwienie. Nie udało się jednak otrzymać preparatu krystalicznego. Autor sądzi, że był to najprawdopodobniej związek kompleksyjny podobny do amoniakalnego tlenku miedzi. Reakcja ta pozwala odróżnić sperminę od innych preparatów, jak spermidina, putrescyna. Spermidina daje zabarwienie niebieskie, którego putrescyna prawie wcale nie daje. *Marb.*

Otrzymanie tyroksyny, jodotyrozyny i dwujodotyrozyny z jodowanego białka. *W. Ludwig* i *P. von Mutzenbecher.* (Die Darstellung von Thyroxin, Monojodtyrosin und Dijodtyrosin aus jodiertem Eiweiss). Hoppe Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie **258** 195—211 (1939).

Od czasu kiedy poznano, że czynność tarczycy jest związana z białkiem, zawierającym jod, tyreoglobuliną, próbowano otrzymać ciała o własnościach tarczycowych przez sztuczne jodowanie protein. Doświadczenia biologiczne

stwierdziły wpływ tych ciał na przemianę larw płazów. Także inne ciała zawierające jod np. dwujodotyrozyna działają na przemianę (metamorphose). Dwujodotyrozyna jest wg badań *Ostwalda* składnikiem jodowanych protein. Dalsze prace *Abelina* i współpr. wykazały, że produkty odbudowy jodowanych protein, mają charakterystyczne własności tarczycy. To samo potwierdził niedawno *E. Kaër* przeprowadzając badania biologiczne równolegle według dwóch metod.

Doświadczenia autorów nad produktami odbudowy jodowanych białek, łączą się ściśle z pracami nad wydzieleniem ciał czynnych tarczycy. *Baumann* (1895/96) otrzymał przez hydrolizę tarczycy kwasem siarkowym tzw. tyrojodynę, która nie była ciałem jednolitym. Dopiero *Kendall* (1919) przeprowadził skuteczną hydrolizę tarczycy przy pomocy rozc. NaOH. Części czynne strącił on kwasem, a po bardzo żmudnym oczyszczaniu, otrzymał produkt krystaliczny z 65% jodu. Ciało to miało wszystkie cechy hormonu tarczycy i *Kendall* nazwał go tyroksyną. *Harington* (1926) uprościł sposób otrzymywania tyroksyny i ulepszył znacznie jej wydajność używając do hydrolizy zamiast ługu sodowego, na gorąco nasyconego wodorotlenku barowego. Z części hydrolizatu rozpuszczalnego w kwasach wyodrębnił *Harington i Randall* (1929) dwujodotyrozynę. *Foster* (1929) uprościł jeszcze dalej sposób otrzymywania tyroksyny i dwujodotyrozyny.

Abelin i współpr. hydrolizowali cały szereg otrzymanych jodowanych białek przy pomocy NaOH wzgl. $Ba(OH)_2$ i po strąceniu kwasem dostali produkty z 40% jodu organicznie związanego, które wykazywały wszystkie cechy tyroksyny. Działały jednak trochę słabiej i dlatego *Abelin* nazwał je homotyroksynami. Jednak nie udało się mu wydzielić z homotyroksyn chemicznie czystych produktów.

Autorzy wykazują, że jest możliwym otrzymać z hydrolizatów jodowanych protein, tyroksynę, jeżeli zachować ściśle określone warunki. Wszystkie opisane w literaturze sposoby jodowania, jak jodowanie przy 0° z NaOH (*Ostwald*), jodowanie jodkiem azotu w roztw. amoniakalnym (*Blum i Strauss*), w roztworze octowym (*Bauer i Strauss*) dają jodoproteiny, z których nie można wyodrębnić substancji z czynnością tarczycy. Lepsze rezultaty daje jodowanie do temp. 37°, najlepiej udaje się jodowanie przy pH 7 — 9, co łatwo zrobić dodając do roztworu nadmiaru $NaHCO_3$, który wiąże kwas powstający przy reakcji.

Do roztworu kazeiny w $NaHCO_3$ przy 37° dodajemy — mieszając — aż do nasycenia jod. Na 100 g kazeiny zużywamy ca 50 g jodu. Otrzymana jodokazeina jest ciemno żółtym proszkiem, ma 8,5% J i jest prawie że nieczynna w doświadczeniu na zwierzętach. Po hydrolizie na gorąco nasyconym $Ba(OH)_2$ można otrzymać frakcje o wysokiej zawartości jodu i dużej czynności tarczycowej. Z produktów hydrolizy nie można wyodrębnić tyroksyny. Natomiast nienasycone jodokazeiny, otrzymane przy użyciu 20 — 30 g jodu na 100 g kazeiny mają wysoką wartość biologiczną, która równa się ⅓ — ½ wartości tarczycy wzorcowej. Preparat ten zawiera 6 — 8% jodu organicznego i ma 200 — 500 jedn. świnki morskiej (j. mśw.) na gr wg *Kreitmeiera*. Ma zabarwienie jasno żółte; pepsyna w roztworze kwaśnym działa rozkładająco. Po hydrolizie na gorąco nasyconym $Ba(OH)_2$ — nawiązując do metody *Haringtona i Randalla* a także *Fostera* — wytrącamy frakcje czynne przy pH 4,5 — 5,0. Po oddzieleniu rozpuszczamy w n/10 NaOH, oddzielamy resztki baru roztworem siarczanu sodowego, zakwaszając H_2SO_4 do pH 4,5 — 5,0 strącamy osad. Na gorąco odsączamy go przez szklaną rurkę G 4 i suszymy nad P_2O_5. Wydajność jodu 7 — 20% ilości jodu zawartego w kazeinie. 100 gr jodokazeiny

daje 2,1 gr osadu z 40 — 50% jodu z czynnością 10 — 20000 j. świnki morskiej t.j. 20 — 45 jedn./1 mg jodu.

Wzorzec 50 — 100 jedn. świnki morskiej/mg jodu. Po rozpuszczeniu osadu na gorąco w 0,1 n K_2CO_3 i oziębieniu wypadają kryształki, które rozpuszcza się w alkalicznym alkoholu na gorąco; po zakwaszeniu kwasem octowym wypada mikrokrystaliczna tyroksyna. 1 gr osadu daje 50 — 100 mg tyroksyny o p. rozkładu 230 — 235°, znazeliono 64,5% J 1,8% N, syntetyczna tyroksyna znaleziono 64,3% J 1,8% N tzw. 65,4% jodu. Wydajność tyroksyny jest zależna od czystości surowej czynnej frakcji. Podobnie jak kazeiny można użyć surowicy, albuminy surowiczej, globuliny surowiczej, fibroiny z jedwabiu. Można z tego wywnioskować, że wszystkie proteiny, które mają tyrozynę, dają tyroksynę.

Autorzy przeprowadzili dalej próby rozszczepienia surowych frakcyj jodowanych przy pomocy fermentów ażeby otrzymać optycznie czynną tyroksynę. Jednak podobnie jak przy tarczycy produkty otrzymane przez trawienie pepsyną, trypsyną lub erepsyną są tak nieczyste, że nie można z nich wyodrębnić tyroksyny. Autorzy stwierdzają wyniki doświadczeń *Sadtera i Pearsona* jednak nie zgadzają się z podanym przez nich tłumaczeniem zjawiska. *Salters i Pearson* trawili tarczycę pepsyną i strącali przy pH 5 peptony, zawierające tyroksynę. Kiedy przesącz ogrzano do 60° po dodaniu większej ilości pepsyny, wypadł osad z czynnością tarczycy. Autorzy przyjmowali, że z peptonów zawierających dwujodotyrozynę, pod wpływem pepsyny, powstaje czynne białko tarczycowe. Autorzy potwierdzili te doświadczenia, lecz przyjmują że pepsyna wchłania czynne ciało. Z tabelki widać jakie różnice zachodzą pomiędzy tarczycą a jodokazeiną przy „syntetycznym“ strąceniu pepsyną.

	ccm	Suchej subst. g	jedn. świnki morskiej wg. *Kreitmeira*	Ilość jodu w %	Jedn. morskiej świnki /mg J
Z jodokazeiny					
Produkt wyjściowy	500	145	1800		
Synt. strącenie pepsyną . . .		5,1	1300	4,1	6
Z tyreoglobuliny					
Produkt wyjściowy	1400	810	28000		
Synt. strącenie pepsyną . . .		47	900	0,15	130

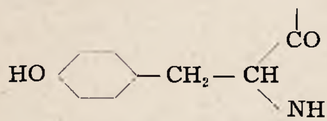
Z ługów pokrystalicznych po tyroksynie wyodrębnili autorzy jodo- i dwujodotyrozynę. Połączone słabo kwaśne ługi pokrystaliczne oddzielono od siarczanu barowego i mazi, a potem zadano nasyconym roztw. octanu ołowiowego.

Po oddzieleniu osadu, zalkalizowano amoniakiem (fenolftaleina) i w razie potrzeby dodano octanu ołowiu aż do całkowitego wytrącenia ciała, dającego reakcję *Kendalla*. Oddzielone osady rozłożono rozcieńczonym H_2SO_4, a nadmiar kwasu wytrącono barytem. Przy zagęszczeniu w próżni wypada biały, częściowo krystaliczny osad dwujodotyrozyny. Z ługów pokrystalicznych po dwujodotyrozynie po zakwaszeniu kw. siarkowym do 1 n. ekstrahowano alkoholem butylowym (kilkakrotnie). Roztwór butylowy przemyto kilkakrotnie rozc. wodą barytową. Z roztworu barytowego oddzielamy bar kwasem siarkowym i zagęszczamy w próżni. Po jednorazowym przekrystalizowaniu otrzymano czystą jodotyrozynę. Jodotyrozynę można też oczyścić przez chromatograficzne oczyszczenie przez frankonit KL przy reakcji kwaśnej (pop. Kongo). Na sa-

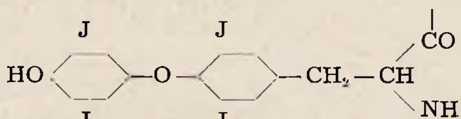
mym wierzchu słupka z frankonitu zbierają się ciemne zanieczyszczenia, a dalej niżej jodotyrozyna. Po eluacji amoniakiem otrzymano jodotyrozynę.

Z 60 litr. ługów pokrystalicznych z 4 kg jodokazeiny z 200 g jodu otrzymali autorzy 43 gr, z tego 5 gr dwujodotyrozyny a reszta była jodotyrozyna. Jodotyrozyna nie strąca się w 2n H_2SO_4 kwasem fosforowolframowym. P. rozkładu 203 — 207°. Podobnie jak dwujodotyrozyna daje reakcję *Kendalla* t.zn. żółte zabarwienie z $NaNO_3$ + kwas, po dodaniu amoniaku czerwone zabarwienie. Ilościowe oznaczenia: Biologiczna czynność wg *Kreitmeira* strata na wadze morskiej świnki przy 6 dniowym karmieniu preparatem. Jod oznaczono metodą *Bluma i Grütznera* przy większych ilościach jodu sposobem *Leiperta,* a w tyroksynie wg *Cariusa.*

Na podstawie przeprowadzonych badań autorzy dochodzą do wniosku, że otrzymane czynne jodoproteiny zawierają jako składnik tyroksynę i że powstaje ona w trakcie jodowania. Z kwasów aminowych, z których zbudowana jest proteina, może służyć jako substancja wyjściowa do syntezy tyroksyny tylko tyrozyna.



tyrozyna



tyroksyna

Jodowanie następuje tutaj momentalnie, gdyż autorzy zdołali wyodrębnić dwujodo i jodotyrozynę nawet z produktów nienasyconych jodem. Jako dowód, że jodowanie pierścienia odbywa się pierw zanim nastąpiło eterowe złączenie pierścienia, jest powstanie tyroksyny. Gdyby natomiast przed jodowaniem następowało utworzenie się pierścieni z wiązaniem eterowym, wtedy jod nie mógł by wejść do drugiego pierścienia, bo fenyloeterowe pierścienie (C_6H_5—O—) nie ulegają działaniu jodu.

Przy jodowaniu w niskiej temp. w alkalicznym roztworze następuje tylko podstawienie; z tych jodoprotein nie można otrzymać ciał z czynnością tarczycową. Przy jodowaniu w wyższej temp. następuje utlenienie i powstaje eterowe wiązanie dwóch pierścieni i odszczepienie bocznych łańcuchów. Mechanizm reakcji nie jest bliżej znany.

Ciekawe jest, że tworzenie się tyroksyny z białek ma swoje optimum przy fizjologicznej temperaturze i fizjologicznym pH. Możliwe, że w ten sam sposób odbywa się powstawanie tyroksyny w tarczycy. Podczas kiedy oczyszczona tyreoglobulina z czynnością 800 jedn. świn. morsk./gr ma tylko 0,8% J to jodowana kazeina z czynnością 800 jedn. m. s/gr ma prawie 8% J. Z tyreoglobuliny można otrzymać 30 — 50% jodu jako tyroksyny, a z jodokazeiny tylko 13% jodu organ. związanego, przy czym tyroksyna jest tylko nieznaczną częścią tego jodu. *Br.*

O Steroidach i hormonach płciowych. Przegrupowanie trzeciorzędowych alkoholi vinylowych rzędu androstenowego. *L. Ruzicka* i *Paul Müller.* (Über Steroide und Sexualhormone. (50. Mitteilung). Die Umlagerung tertiärer Vinylalkohole der Androstenreihe). Helvetica Chimica Acta XXII 416—420 (1939).

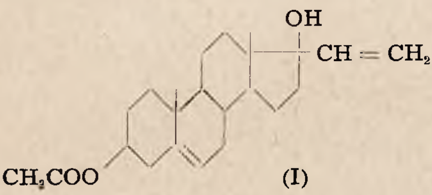
Pochodne 17 oksy-17 vinyloandrostenowe można przegrupować łatwo w odpowiednie alkohole pierwszorzędowe, co jest ogólną cechą trzeciorzędowych alkoholi vinylowych. W ten sposób powstałe α, β nie nasycone alkohole mają na

C_{17} wiązanie semicykliczne i jedną OH grupę na C_{21} szkieletu pregnadienowego. Niedawno opisali takie przegrupowanie pochodnych 17-vinylowych rzędu androstanowego wzgl. androstenowego *Miescher i Scholz* a także *Serini i Logemann.* Do tego celu użyli oni kwasu trójchlorooctowego. Wydajności pierwszorzędnych alkoholi przy użyciu bezw. kw. octowego jako środka przegrupowującego u alkoholi vinylowych są b. małe, bo powstają przy tym reakcje uboczne przez odszczepienie wody.

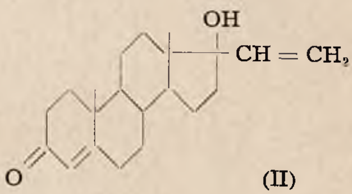
Przy syntetycznych pracach w grupie dwuterpenów użyli autorzy sposobu, który przez produkty pośrednie, umożliwił łatwą przemianę trzeciorzędowych alkoholi vinylowych w alkohole pierwszorzędowe:

$$-\underset{\displaystyle OH}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}-CH=CH_2 \xrightarrow{PBr_3} >C=CH\cdot CH_2Br \xrightarrow[aceton]{CH_3COOK} >C=CH\cdot CH_2OOCCH_3$$

Według tego schematu otrzymali autorzy wychodząc z 3-jednooctanu 17-vinylo-androstendiolu (3, 17) (I) przez $\Delta^{5,17}$-3 Acetoksy-21-brom pregnandien (III) $\Delta^{5,17}$-*3,21diacetoksy-pregnadien* (IV). Wychodząc z vinylo-testosteronu (II) przez $\Delta^{4,17}$-21-Brom-pregnadienon-(3) (IV) otrzymali $\Delta^{4,17}$-*21-acetoksy-pregnadienon-(3) (VII).*

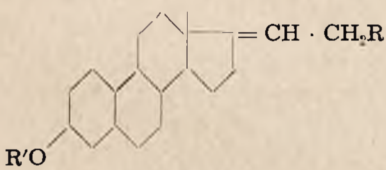


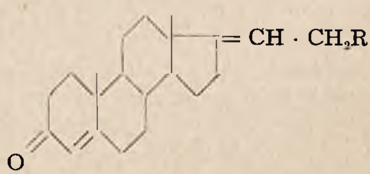
(I)



(II)

Octany jak i z nich otrzymane pierwszorzędowe alkohole (V i VIII) były identyczne z preparatami *Mieschera i Scholza.*

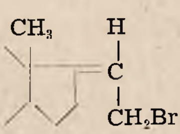


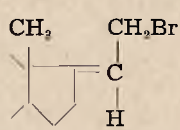


III (R = Br; R' = CH_3CO)
IV (R = CH_3COO; R' = CH_3CO)
V (R = OH; R' = H)

VI (R = Br)
VII (R = CH_3CO)
VIII (R = OH)

Przy działaniu trójbromku fosforu na 3 jednooctan 17 vinylo-androstendiolu-(3, 17) otrzymali autorzy dwa bromki o p.t. 144⁰ wzgl. 208⁰. Prawdopodobnie są to izomerony „cis i trans".

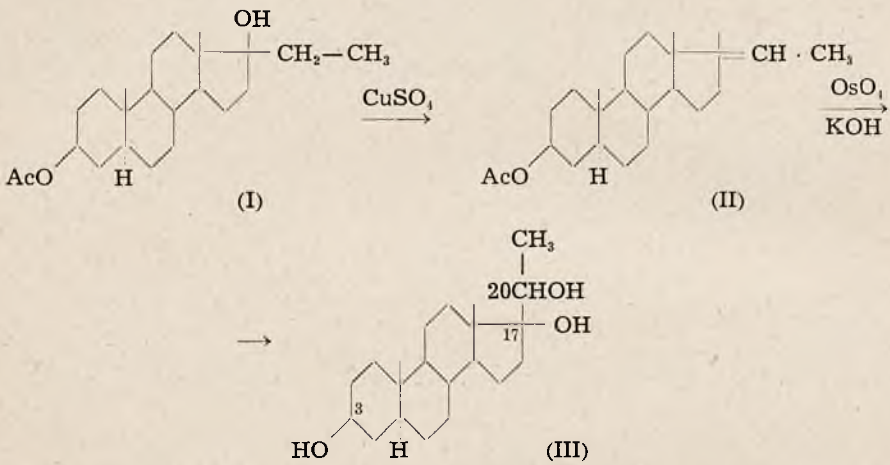




Dalszą reakcję z octanem potasowym przeprowadzano z bromkiem o p. t. 144⁰. Powstanie stereoizomeronów przy przegrupowaniu trzeciorzędowego alkoholu vinylowego jest możliwe. Znanym przykładem tego jest powstawanie geraniolu i nerolu obok siebie z linaloolu. *Br.*

O składnikach kory nadnercza i ciała pokrewne. O cząstkowej syntezie ciała I. *M. Sutter, C. Meystre* i *T. Reichstein.* (Über Bestandteile der Nebennieren — rinde und verwandte Stoffe. ([illegible]. Mitteilung). Partialsynthese der Substanz I). Helvetica Chimica Acta **XXII, 618—625 (1939).**

Niedawno otrzymał *Butenandt* i współpr. z etylotestosteronu pregnen-(4) diol-(17, 20)-on-(3). Autorzy przeprowadzili analogiczne badania wychodząc z 3 jednooctanu allo-pregnan-diolu-(3 β, 17 α) (I), ażeby stwierdzić, czy w ten sposób nie można by dojść do ciała I wzgl. O, otrzymanych z nadnerczy. Ciała I i O są pod względem chemicznym allo-pregnan-triolami-(3, 17, 20). (III) i różnią się od siebie tylko położeniem grupy OH na C_{20}. Badania nie są jeszcze wykończone, lecz wobec tego, że *Serini* i współpr. ogłosili pracę o podobnych ciałach, autorzy podają wyniki swoich badań. Przy destylacji z 3-jednooctanu allo-pregnan-diolu-(3 β, 17 α) (V) z bezwodnym $CuSO_4$ w wysokiej próżni przy 160 — 170°, odszczepia się drobina wody i powstaje olej, połączenia II.

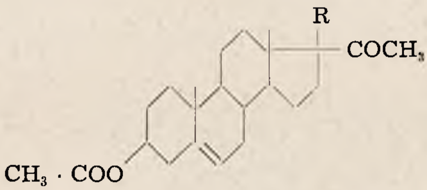


Przez chromatograficzne oddzielenie z roztworu pentanowego przez Al_2O_3 (Brockmanna) otrzymano bardzo małą ilość kryształków o p. t. 108 — 110°. 950 mg oleju daje 40 mg kryształków. Pozostały olej zawiera 3 β-acetoksy-pregnen-(17) (II) prawdopodobnie w dwóch odmianach cis i trans. Z tego powodu autorzy nie oddzielali tych odmian lecz wprost przeprowadzali reakcję uwodnienia z czterotlenkiem osmu (OsO_4) wg *Criegee* w abs. eterze. Po 48 godz. odparowano w próżni a resztę gotowano z rozc. alkoholem i kryst. siarczynem sodowym ($Na_2SO_3 + 7H_2O$). Po odparowaniu w próżni ekstrahowano eterem, zmydlono roztw. KOH w metanolu; metanol odpędzono w próżni i pozostałość eterowano. Z toluolu otrzymano kryształy o p. t. 212 — 220°, po acetylowaniu w roztw. pirydynowym octan topił się przy 182 — 184°,$[\alpha]_D^{23}$ = = — 7,65 (Aceton). Jest triolem, który przy utlenieniu CrO_3 nie daje androstandionu-(3, 17) lecz produkt neutralny o p. t. 148 — 152°. Z tego wynika, że przy odwodnieniu I powstaje II w nieznacznej tylko ilości, a głównie następuje przegrupowanie. Ługi pokrystaliczne produktu po reakcji *Criegee* zacetylowano i poddano analizie chromatograficznej na Al_2O_3 według Brockmanna. Słupek Al_2O_3 eluowano pentanem, pentanem + benzolem (od 90% — 50% : 10 : 50%) benzolem + eterem (1:1), eterem a w końcu metanolem. Eluaty pentanowo-benzolowe i benzolowo eterowe składały się z kryształków octanu ciała o p. t. 182 — 184°. Z ługów pokrystalicznych tych krystalizatów otrzymano małą ilość (na 535 mg oleju 17 mg) *octanu ciała I* o p. t. 161 —

161°, $[\alpha]_D^{23}$ = + 27,7° ± 3° (Aceton). Jest to allo-pregnan triol-(3, 17, 20) wzór III. W ten sposób otrzymali autorzy częściową syntezę ciała I, które przedtem izolowali z nadnerczy. Zgodnie z badaniami *Serini'ego,* który dodawał wodę do pochodnej allo-pregnenu-(17) przy czym otrzymał głównie produkt należący do rzędu 17 β, autorzy stwierdzają u siebie takie same zachowanie się I przy dodaniu wody. *Br.*

O steroidach i hormonach płciowych. Otrzymanie neo-pregnenolonu Δ^5-3, 17 dioksypregnenonu — (20). *L. Ruzicka* i *H. F. Meldahl.* (Über Steroide und Sexualhormone. (51. Mitteilung). Die Herstellung von Neo-pregnenolon aus Δ^5-3, 17 — Dioxypregnenon — (20). Helvetica Chimica Acta XXII, 421—424 (1939).

Dodanie wody do wiązania acetylenowego u pochodnych 17-oksy 17 etinylowych rzędu androstenowego następuje łatwo wg sposobu *Nieuwlanda* przez działanie fluorku boru i tlenku rtęciowego w kw. octowym lodowatym lub przez dodanie octanu II-rtęciowego w alkoholu. W ten sposób otrzymane pochodne 17-oksy 20-keto pregnenowe są łatwo dostępnymi połączeniami dla różnych reakcyj. Autorzy probują zastąpić grupę hydroksylową w C_{17} halogenem, a po tym osunąć chlorowiec przy pomocy redukcji. Przez bromowanie Δ^5-3 trans-acetoksy 17-oksypregnenonu-(20) (I)



I R = OH
II R = Br
III R = H

bromkiem fosforu otrzymali autorzy pochodną bromową (II), a przez redukcję cynkiem w kw. octowym lodowatym — pochodną III o p. t. 179 — 180°, która okazała się identyczną z octanem neo-pregnenolonu *Mieschera i Kägi* i przy zmydleniu dawała neo-pregnenolon. Łatwe otrzymanie tego połączenia daje autorom możność zbadać dokładniej nieznane jeszcze różnice między rzędem progesteronowym a neo-progesteronowym. Najpierw rzuca się w oczy opis trzech izomeronów Δ^5-3-trans-oksypregnenonu-(20), które mamy w literaturze:

1) Przez utlenienie pochodnych stigmasteryny otrzymujemy progesteron (*Fernholz*), 2) Ług alkaliczny izomeryzuje progesteron na isopregnenolon (*Butenandt i Fleischer*), 3) Wyżej wspomniany neopregnenolon, który przy utlenieniu daje neo-progesteron (*Ruzicka i Meldahl*). Bardzo możliwe, że neopregnenolon nie jest izomeronem rzędu pregnenowego, lecz należy do rzędu neo-pregnenowego. Zagadnienie to musi być jeszcze dokładniej zbadane.

Wg badań *Tschoppa* 17-oxy progesteron jest nieczynny w odczynie *Clauberga* w dawkach 5, 10 wzgl. 20 mg na młodocianych królicach, przegotowanych jak wiadomo oestronem. Preparat wstrzykiwano podskórnie w roztworze olejowym. Przez wprowadzenie grupy wodorotlenowej czynność progesteronowa silnie spada. Progesteron i neo-progesteron są prawie tak samo czynne w odczynie *Clauberga.* Progesteron działa w dawce 1 mg, 17-acetoksyprogesteron daje odczyn dopiero przy dawce 30 mg.

W badaniu na odczyn kortynowy, przeprowadzony u *Laguera,* jest 17-oksyprogesteron czynny w dawce 1 mg u psa, pozbawionego nadnerczy. ½ mg nie działa. W porównaniu z 17 oksyprogesteronem, działa octan desoksykortykosteronu w dawce ¹/₈ mg. *Br.*

TOKSYKOLOGIA

Mikrochemiczne wykrywanie kwasu cjanowodorowego w badaniach sądowo-lekarskich. *A. Martini* i *B. Berisso.* (Mikrochemischer Nachweis der Blausäure in gerichts-chemischen Untersuchungen). Mikrochemie vereinigt mit Mikrochimica Acta XXV, 241—244 (1939).

Wykrywanie kwasu cjanowodorowego (HCN) w wypadkach zatrucia musi być przeprowadzone jak najprędzej, gdyż HCN jest b. lotny. Materiałem służącym do jego wykrycia jest najczęściej zawartość żołądka, krew i in. Do mieszaniny próbki organu z wodą destyl. dodajemy 2 — 3 ccm kwasu winowego, ażeby uwolnić HCN z cjanków. Najczęściej używana jest metoda *Jaquemina*



Rys. 1.

polegająca na wypędzeniu HCN przy pomocy CO_2. Substancję dajemy do odpowiedniej kolby, alkalizujemy słabo, ogrzewamy do 40 — 50° C i przepuszczamy strumień CO_2. Tworząc węglan wzgl. dwuwęglan CO_2 ruguje z cjanków HCN, który adsorbujemy w kulkowej chłodnicy Liebiga w $AgNO_3$. W razie obecności HCN następuje zmętnienie i wydzielenie AgCN.

Metody, którymi wykrywamy HCN polegają częściowo na tworzeniu się osadów lub barwnych połączeń. Schönbein używa świeżo przygotowanej alkoholowej tinctury guajakolowej (1:10), która zabarwia się czerwono — nie jest to jednak specyficzną reakcją na HCN. Metoda *Chelle'go* i *Klaassena* po-

legająca na badaniu przy pomocy błękitu pruskiego. Reakcja ta jest wprawdzie b. czuła, lecz wymaga bardzo skrupulatnego technicznego wykonania. Reakcja sulfocjanowa jest też uciążliwa. Najprostszym odczynem na HCN jest metoda *Brunswika* w zmianie *Malicky'ego* i *Kowlowsky'ego* w tzw. kamerze gazowej (np. w eksikatorze). Do komory gazowej dajemy kroplę roztworu badanego na HCN, zakwaszany 2 kroplami nasyconego kw. szczawiowego. Komorę zamykamy płytką szklaną a na stronie wewnętrznej dajemy 1 kroplę $AgNO_3$ (1 ccm = 10% $AgNO_3$ + 4 ccm H_2O i 5 ccm HNO_3 c. w. 1,4). W obecności HCN następuje zmętnienie kropli, a pod mikroskopem widać pryzmatyczne kryształki AgCN. Jeden z autorów przebadał reakcję *G. Denigèsa*, tj. tworzenie się amidu kw. oksalurowego z 1% alloksanu i 5% amoniaku w obecności HCN jako katalizatora.

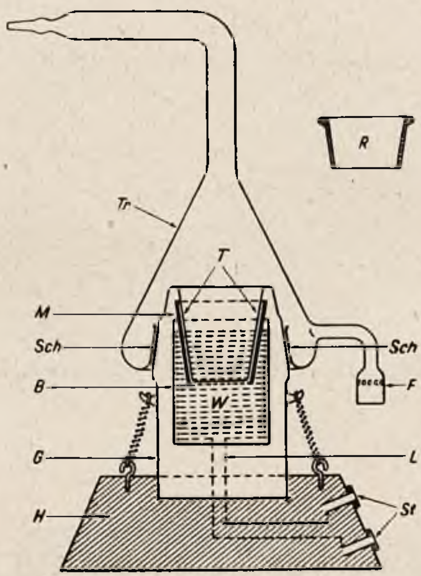
Wnętrzności zatrutych zwierząt przerabiano natychmiast po śmierci i organa (serce, wątroba, trzustka, śledziona, nerki, żołądek, kiszki, mózg, zawartość żołądka) przechowywano w naczyniach z szerokim otworem szczelnie zamkniętych. Zmieniając technikę Denigèsa w ten sposób że działali na organy amoniakiem a na szybce umieszczali kroplę roztworu alloksanu, jednak otrzymane kryształki były żółtawe i niewyraźne.

W końcu zadawali autorzy wszystkie organa zmieszane w naczyniu z szerokim otworem wg Denigèsa 10% kw. siarkowym, nakrywali otwór płytką szklaną z kroplą amoniaku + alloksanu. Po chwili otrzymywali typowe kryształki (fig.), które można było sublimować. Technika reakcji jest b. prosta, czułość reakcji b. duża czas do wykonania reakcji b. krótki, a kryształki są charakterystyczne — tak że reakcja ta nadaje się do użytku przy badaniach sądowo-lekarskich. *Br.*

DZIAŁ TECHNICZNY

Uniwersalny aparat dla celów mikroanalizy (Do suszenia mikronaczyń i osadów a także do odparowywania i odpędzania cieczy). *F. Hecht.* (Ein Universalapparat für mikroanalytische Zwecke). (Zum Trocknen von Mikrogefässen und Niederschlägen sowie zum Eindampfen bzw. Abrauchen von Flüssigkeiten). Microchimica Acta III. 2 Heft 129—132 (1938).

Na rycinie przedstawiony jest aparat, który nadaje się do różnych operacyj mikroanalitycznych. W drewnianym bloku „H" w postaci ściętej piramidy z otworem znajduje się naczyńko ze szkła jenajskiego o średnicy 5 cm, które na dole ma postać cylindra. W swojej górnej części ma brzeg odwrócony do środka i tworzy przez to tygielek „T". Między wewnętrzną a zewnętrzną



ścianą naczynia mieści się płaszcz z blachy miedzianej „M" w postaci tygielka bez dna, tak że w nim mieści się tygielek „T". Płaszcz miedziany ogrzewany przy pomocy oporu (drutu) elektrycznego, którego zwoje mieszczą się w puszce niklowej „B". Doprowadzenie prądu „L" odbywa się za pomocą drucików, przechodzących przez naczyńko szklane „G" i blok drewniany „H" i jest zakończone wtyczką. Spiralki stalowe umocowane do bloku drewnianego utrzymują naczyńko „G" w położeniu prostym. Pustą przestrzeń

między płaszczem szklanym „G“, a blachą puszki niklowej „B“ i pod nią wypełniamy wyżarzonym azbestem, celem równomiernego rozprowadzenia ciepła. 1 cm nad klockiem drewnianym znajduje się w naczyniu szklanym pierścień azbestowy, który nie dopuszcza ciepła na dół.

Do górnej części „G“ jest doszlifowany lejek ochronny „Tr“ ze szkła jenajskiego, a z boku ma dotopiony filter do pyłu „F1“, który pozwala na przedmuchiwanie powietrza wolnego od pyłu przez aparaturę. Szlify są oznaczone literami „Sch“. Między pompką wodną — dla ssania powietrza — a aparatem umieszczamy kolbę ssawkową ochronną, która ma kran, umożliwiający wpuszczenie powietrza do aparatury przed wyłączeniem pompy. Aparat dołączamy do sieci elektrycznej i oznaczamy empirycznie na opornicy temperatury, które odczytujemy na krótkich termometrach włożonych w „T“. Ogrzewamy w ten sposób, że najprzód włączamy przez kilka minut cały prąd, a potem regulujemy temperaturę opornicą. Lejek ochronny „Tr“ siedzi b. dobrze na szlifie na gorąco, a po wyłączeniu prądu daje się po kilku minutach odjąć.

Aparat nadaje się także do odparowywania cieczy w mikrozlewkach. W tym celu wkładamy na „T“ pierścień szklany „R“ i wstawiamy do niego mikrozlewki lub tygielki. W strumieniu powietrza nie następuje nigdy przegrzanie i parowanie odbywa się bardzo spokojnie. Wodę można odpędzić przy temp. 95°.

W tym aparacie można też odpędzić kwas siarkowy, gdyż częściowo skroplony kwas zbiera się w bocznym rowku lejka „Tr“ i nie zanieczyszcza filtru „F1“.

Jeżeli zmienimy lejek na taki, który nie posiada filtru „F_1“, wtedy można wszystkie operacje wykonać w próżni.

Aparat ten nie wymaga wyciągu (kapy) i może być umieszczony nawet w pokoju wagowym. Przyrząd taki wyrabia firma Haack we Wiedniu IX na 110 Wg 220 Volt. (Cena nie jest podana).

Br.

Redaktor odpowiedzialny: Dr farm. Stanisław Klawe

 Zakłady Drukarskie W. Piekarniaka, Warszawa, ul. Okólnik 10, tel. 6-44-59